FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 Nº

THESE 359

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Mme DONGRADI MARIE-ROSE

Externe des hôpitaux de PARIS

Née le 16 Septembre 1912 à LES MAZURES (Ardennes)

Présentée et soutenue publiquement le

LE METABOLISME DU GALACTOSE ET SES PERTURBATIONS CHEZ L'ENFANT

PRESIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR L. BUGNARD

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Mme DONGRADI MARIE-ROSE

Externe des hôpitaux de PARIS

Née le 16 Septembre 1912 à LES MAZURES (Ardennes)

Présentée et soutenue publiquement le

LE METABOLISME DU GALACTOSE

ET SES

PERTURBATIONS CHEZ L'ENFANT

PRESIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR L. BUGNARD

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

15/3/1965

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.) MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDLIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET
Premier Assesseur ... Daniel BARGETON
Deuxième Assesseur ... Paul CASTAIGNE

I.- PROFESSEURS

I° - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a.- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique & aux sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
" "	DOGNON (A.)
" "	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	N ...
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	N ...
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)

	MM.
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
" "	KUSS (R.)
Pathologie exotique	N ...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
" "	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutiques générales	N ...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
"	LEVY (Melle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
"	PARROT (J.
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b.- Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOFF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	(DESGREZ (P.) (DREYFUS (J.Cl) (POLONOVSKI (J.)
Histologie	COUJARD (R.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	(DEJOURS (P.) (SCHERRER (J.)
Physique médicale	(KELLERSHOHN (L. (GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a.- Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique Carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
" " (Boucicaut)	LENEGRE (J.)

MM.

Cliniques Chirurgicales	(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	(Cochin	LEGER (L.)
	(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	(Pitié	CORDIER (G.)
	(St-Antoine	GOSSET (J.)
	(Salpêtrière	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	(Bicêtre	DEPARIS (M.)
	(Broussais	MILLIEZ (P.)
	(Cochin	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Lariboisière	SEZE (S. de)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
linique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
linique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enf. Malades)		MARIE (J.)
linique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANCON (L.)
linique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
linique de Neuro-Chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
linique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
liniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M.)
	(Saint-Antoine	MERGER (R.)
linique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
linique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G.)

MM.

Clinique ophtalmologique (Cochin)	N ...
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint Vincent de Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
" " (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
" " (Pitié)	RAMBERT (P.)
" " (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
Séméiologique traumatique et orthopédique (R.POincaré)	JUDET (R.)

b.- Professeurs à titre personnel :

Hématologie	(ANDRE (R.)
	(BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	(AZERAD (E.)
	(BOUR (H.)
	(GROSSIORD (A.)
	(LAMBLING (A.)
	(PEQUIGNOT (H.)
	(PERRAULT (M.)
	(SIGUIER (F.)
	(WORMS (R.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-Psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	(KREIS (B.)
	(MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	CABROL (C.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	(CARTIER (P.) (GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Physique médicale	(GREMY (F.) (ROUCAYROL (J.C.)

III.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire Général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Melle CHAINTREUIL (G) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque,	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Melles DUROZOY (M.F.), LAURENT (M.) Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546018_0001

A mon Père.

In memoriam.

A ma Mère,

qui m'a toujours fait confiance.

A mon Compagnon,

qui a su partager avec une inébranlable sérénité la longue succession de peines et de joies dont cette thèse est l'aboutissement.

A ma Famille,

A mes Amis,

Bien modeste témoignage

de ma profonde affection.

A Monsieur le Professeur Louis B U G N A R D ,

Officier de la Légion d'Honneur,

Professeur de Physique et Biologie Médicales à la Faculté de Médecine de PARIS ,

Qui m'a fait le grand honneur et l'amitié

d'accepter la présidence de cette thèse,

Avec toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Pierre GRENET,

Qui m'a inspiré cette thèse,

En m'accueillant dans son Service comme Exte[illegible], il m'a fait bénéficier de la clarté et de la richesse de son enseignement,

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Henri LESTRADET

Dont les encouragements et les critiques
ont permis l'élaboration de cette thèse,

En témoignage de remerciement
pour les connaissances acquises à son contact .

A Monsieur le Docteur Bernard J O L Y

Interne des Hôpitaux de PARIS,

En le remerciant des conseils qu'il a bien voulu me prodiguer lors de la rédaction de cette thèse.

Aux Infirmières et soignantes

du Service du Docteur GRENET, à l'Hôpital HEROLD,

Qu'elles soient toutes remerciées

de leur souriante obligeance

et de leur aide tellement efficace.

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Docteur A. GROSSIORD,

Monsieur le Docteur Pierre PETIT,

Monsieur le Docteur Marcel MORIN,

Monsieur le Docteur Pierre GRENET,

Monsieur le Professeur Jean BERNARD,

Monsieur le Docteur Jean BONNETTE,

Monsieur le Docteur H. MOULONGUET,

En remerciement pour l'enseignement reçu d'eux,

Qu'ils soient assurés de mon profond respect.

INTRODUCTION

A l'occasion de l'observation d'un cas de Galactosémie Congénitale que nous exposons plus loin en détail, nous avons été amené à reprendre le problème du métabolisme du galactose, non seulement dans le cadre particulièrement intéressant du trouble enzymatique, mais sur le plan du métabolisme général, à une période de la vie où le galactose fait partie intégrante de l'alimentation du nouveau-né.

A mesure que nous avancions dans notre travail, nous avons été surpris par le petit nombre de travaux précis et par les contradictions dans les chiffres donnés concernant le mode d'utilisation du galactose. En particulier, nous avons retrouvé cette notion, presque constamment reproduite, de galactosémie spontanée du prématuré et du nouveau-né, et qui n'a jamais été confirmée de façon certaine.

Nous avons ainsi abouti à la conclusion que le galactose représente pour le nourrisson, non pas tant une substance qui doit intervenir dans les calculs de calories, qu'une substance précieuse, d'une part pour sa fonction dans les synthèses organiques, d'autre part pour son rôle dans l'épuration des produits toxiques.

C'est la raison pour laquelle, au lieu de limiter notre étude à la Galactosémie congénitale, il nous a paru intéressant de considérer sous un angle beaucoup plus général le métabolisme du galactose et ses perturbations chez l'enfant.

Voici le plan d'ensemble que nous avons suivi :

PLAN

CHAPITRE I.- ROLE DU GALACTOSE DANS L'ORGANISME

CHAPITRE II.- A- DEFINITION DU GALACTOSE

Où le trouve-t-on ?

B.- METABOLISME DU GALACTOSE :

1.- Hydrolyse du lactose
2.- Absorption intestinale du galactose
3.- Métabolisme hépatique
4.- Métabolisme dans les cellules cérébrales
5.- Métabolisme dans les hématies
6.- Métabolisme dans les autres cellules de l'organisme.

CHAPITRE III.- EXPLORATION FONCTIONNELLE DU METABOLISME DU GALACTOSE

A.- Epreuve de galactosémie et de galactosurie provoquées par voie buccale :

- Méthode de dosage,
- Risques d'erreur

B.- Epreuve de galactosémie provoquée par voie veineuse

C.- Travaux personnels :

1.- Etude de la vitesse de disparition du galactose dans le sang entier chez le sujet normal

2.- Etude de la vitesse de disparition du galactose respectivement dans les globules rouges et dans le plasma chez le sujet normal.

CHAPITRE IV.- ETUDE DU METABOLISME DU GALACTOSE CHEZ LE SUJET NORMAL

A.- Lactase

B.- Galactokinase

C.- Galacto-transférase : Etude des résultats obtenus chez le prématuré par :

- HARTMANN et Col.
- CORNBLATH et Col.
- HAWORTH et FORD

D.- Conclusion.

CHAPITRE V.- PERTURBATIONS ACQUISES DU METABOLISME DU GALACTOSE

A.- Cirrhoses - Hépatites

B.- Rôle de l'alcool

CHAPITRE VI.- LA GALACTOSEMIE CONGENITALE

A.- Historique

- Tableau des cas publiés en France

B.- Observation personnelle

C.- Etude analytique des manifestations cliniques et biologiques :

1.- Système digestif
2.- Cristallin
3.- Cerveau
4.- Tissu hématopoïétique
5.- Fonctionnement rénal
6.- Autres organes
7.- Sensibilité à l'infection

D.- Formes cliniques

1.- Formes sévères
2.- Formes modérées
3.- Formes inapparentes

E.- Diagnostic de la galactosémie congénitale

1.- Diagnostic positif
Confirmation du diagnostic :

a.- Etude du déficit enzymatique dans les globules rouges,
b.- Techniques de dosage utilisées

2.- Diagnostic différentiel :

- Hépatite néo-natale,
- Diabète sucré,
- Intolérance au lactose,
- Intolérance héréditaire au fructose

F.- Physiopathologie

1.- Exposé et critiques de la conception actuelle

2.- Théorie proposée de l'absence de disponibilité cellulaire transitoire en Phosphore

3.- Les voies métaboliques secondaires

G.- Génétique

1.- Détection des hétérozygotes et séparation entre homozygotes et hétérozygotes,

a.- Tests de surcharge en galactose
b.- Dosage de la galacto-transférase
c.- Mise en évidence de deux formes de déficience en galacto-transférase

2.- Galactosémie et mongolisme

H.- Traitement

- Tableau des aliments autorisés et interdits

- Traitement préventif.

CHAPITRE VII - CONCLUSIONS

CHAPITRE PREMIER

ROLE DU GALACTOSE DANS L'ORGANISME

Le galactose tient une place particulière dans le métabolisme des sucres.

Il participe, tout d'abord, par les cérébrosides, à la constitution du tissu nerveux (75) et tout spécialement du tronc cérébral, ce tissu dont les cellules, à l'inverse de toutes les autres, ne se renouvellent plus au cours de l'existence.

C'est dire que sous cet angle son importance sera considérable au cours des premiers jours et des premiers mois de la vie, allant en s'atténuant à mesure que le cerveau aura acquis sa taille presque définitive, c'est-à-dire vers 4 ans.

Il n'est certainement pas fortuit que la teneur des laits en galactose soit, dans chaque groupe de mammifères proportionnelle à la vitesse de croissance du cerveau. De même, ce n'est pas sans raison que les activités enzymatiques digestives et tissulaires qui président au métabolisme de cet hexose soient très intenses à la naissance et que certaines, comme la lactase, aillent en s'atténuant progressivement jusqu'à disparaître chez la plupart des mammifères adultes.

L'homme, peut-être en raison du fait que, seul ou presque, avec le porc, le chien et le chat, il garde l'habitude de consommer du lait, conserve en général à un âge avancé des activités enzymatiques qui lui permettent d'utiliser le lactose ingéré.

On conçoit, en tout cas, l'intérêt majeur que les pédiatres, et d'ailleurs également les gérontologues, devraient porter au métabolisme du lait, et on est en droit de se demander, non sans une certaine perplexité, s'il est logique de remplacer chez les nourrissons le lait maternel par le lait de vache, et plus encore par une alimentation non lactée, à une époque où la moyenne de la vie s'allonge et où tout homme a théoriquement avantage à se constituer des cellules cérébrales de la meilleure qualité.

A côté de cette synthèse des cérébrosides, constituant essentiel de la myéline, et que l'on trouve également en quantité importante dans le foie et dans la rate, ainsi que dans les leucocytes et les hématies, il faut signaler que le galactose, sous forme de galactosamine acétylée, participe à la formation des mucopolysaccharides du tissu conjonctif et du cartilage, de la cornée et du cristallin.

Enfin, on a extrait de la glande maxillaire et de la muqueuse gastrique un polysaccharide formé d'acétylglucosamine et de galactose ; cette même substance formerait la partie spécifique de l'antigène du groupe A.

L'importance du rôle plastique du galactose est donc considérable.

A vrai dire, la fonction de synthèse des cérébrosides est d'une telle importance pour l'organisme que celui-ci possède une voie de suppléance à partir du glucose passant par l'UDP-glucose, en remontant les chemins métaboliques que nous venons d'évoquer; mais il semble actuellement assez vraisemblable que cette synthèse par la voie du glucose connaît des limites : les cérébrosides ainsi constitués comporteraient chez les sujets (il s'agit, en l'occurrence, de pigeons) privés de galactose alimentaire, une proportion très importante, non plus de cérébro-galactosides normaux, mais de cérébro-glucosides. Ainsi, des risques lointains de dégénérescence précoce ne seraient pas absolument exclus. (109)

C'est dans cette perspective lointaine des conséquences possibles de l'alimentation du premier âge que nous voudrions placer d'emblée cette étude du métabolisme du galactose en général et des galactosémies en particulier.

Mais à côté de ce rôle noble de synthèse, le galactose montre un tropisme hépatique tout à fait remarquable.

Les cellules hépatiques, en effet, se montrent capables de reprendre le galactose cinq à dix fois plus vite que le glucose, surtout au cours des premières semaines de la vie.

Or, dans le foie, l'essentiel du galactose se trouve presqu'instantanément conduit au stade d'uridyldiphosphoglucose, (UDP glucose), c'est-à-dire à l'étape fondamentale qui précède la formation d'un acide glycuronique actif capable de conjuguer toute une série de déchets et tout particulièrement la bilirubine libre.

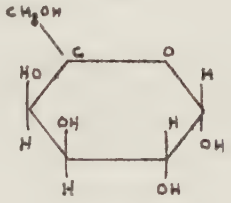
Ce n'est qu'une fois assumées ces deux fonctions de synthèse et d'épuration que le galactose jouera un rôle, toujours important certes, mais non essentiel, dans la néoglycogenèse hépatique.

CHAPITRE DEUXIEME

METABOLISME DU GALACTOSE
CHEZ
LE SUJET NORMAL

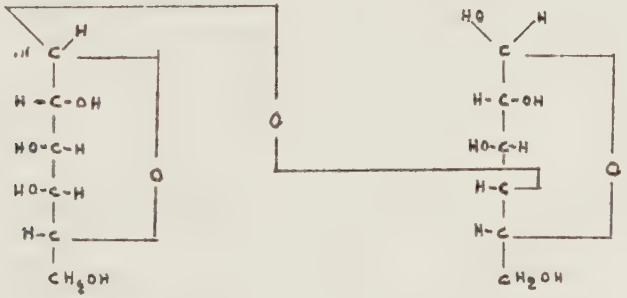
A.- DEFINITION DU GALACTOSE

Le galactose, hexose ayant une fonction aldéhyde réductrice en I - 5, et répondant à la formule ci-dessous :



n'existe pas tel quel dans la nature.

On le trouve donc toujours sous forme combinée, essentiellement au glucose formant le lactose.



Galactose — Glucose

Lactose :

Ce lactose se trouve à peu près dans tous les laits (Voir tableau 1) à l'exception peut-être du lait des otaries, qui ne contiendrait pas de sucre.

	Lipides	Lactose	Sels	Protéines	Caséine % des protéines	Temps pour doubler de poids
Femme	3,5	6,5	0,25	1,4	2[illegible]	160 jours
Jument	1,5	5,9	0,40	2,2	50	40 jours
Anesse	1,5	6,2	0,50	1,8	45	
Vache	3,5	4,5	0,80	3,5	78	35 jours
Chèvre	4,3	4,5	0,80	4,0	75	25 jours
Brebis	7,5	4,5	1,0	6,0	77	20 jours
Bufflesse	7,5	4,5	0,80	4,8	80	
Renne	17,5	2,5	1,5	10,4	60	
Truie	6,0	5,4	0,9	6,0	50	13 jours
Chatte	5,0	5,0	1,0	9,0	33	
Chienne	10	10	1,2	11,0	50	9 jours
Lapine	12	12	2,0	13,5	60	6 jours

T A B L E A U I

Composition des laits chez la femme et différents animaux

(Quantités en grammes pour 100 grammes de lait)

(D'après ALAIS CH.)

On trouvera éventuellement du lactose dans de nombreux produits alimentaires préparés avec du lait, ainsi que dans l'enrobement de certains médicaments présentés sous forme de comprimés.

Le lactose représente, et de très loin, la grande source du galactose, mais nécessite une hydrolyse préalable pour que les deux composants glucose et galactose puissent être utilisés; nous allons y revenir.

A côté du lactose, l'alimentation apporte du galactose sous forme de raffinose (glucose + galactose + fructose) dans la betterave, ou sous forme de Stachyose (2 molécules de galactose) dans le soja. Il faut savoir d'ailleurs que ces sucres, et en particulier le stachyose, ne peuvent être hydrolysés dans le tube digestif, l'hydrolyse du stachyose nécessitant une température très élevée. Cette dernière précision est importante en pratique médicale, lors de l'emploi de laits artificiels comme le Végélact B, préparés à base de soja et dont la chromatographie révèle l'absence complète de toute trace de galactose libre.

B.- METABOLISME DU GALACTOSE

1.- HYDROLYSE DU LACTOSE

En pratique, c'est toujours sous forme de lactose que le galactose est apporté par l'alimentation.

L'hydrolyse s'effectue en présence de lactase ou β-galactosidase (37) située, semble-t-il, à l'intérieur des cellules digestives, dans l'épithelium en brosse des villosités du grêle, au niveau du duodénum et des premières anses jéjunales.

Normalement, le lactose est dédoublé en glucose + galactose, seuls absorbables par l'intestin.

Toutefois, si la quantité de lactose est trop importante ou s'il existe une insuffisance partielle ou totale en

lactase, une petite quantité de lactose peut traverser la muqueuse, passer dans la circulation et se retrouver intégralement dans les urines.

2.- ABSORPTION INTESTINALE DU GALACTOSE

On a cru longtemps que l'absorption intestinale des sucres se faisait suivant les lois de l'osmose; en fait, seuls les pentoses suivent cette loi.

Le glucose et le galactose qui ont des structures stéréo-chimiques semblables sont des sucres dits "d'absorption active"; ils sont absorbés même lorsque leur concentration dans l'intestin est plus faible que dans le sang et probablement grâce à une dépense énergétique.

L'absorption se produit, comme la digestion, au niveau des microvillosités de l'épithelium du grêle. CRANE (24) a montré que, chez le rat, cette absorption se fait au niveau de la partie moyenne de l'intestin grêle, le passage à travers la muqueuse s'accompagnant d'une phosphorylation.

Le glucose est absorbé comme le galactose, au même niveau intestinal; CORI (21) a, d'ailleurs, prouvé l'existence d'une compétition pour l'absorption intestinale de ces sucres.

Le fructose, qui n'est pas un sucre à transfert intestinal actif, est absorbé à une vitesse nettement inférieure.

(Fig.1)

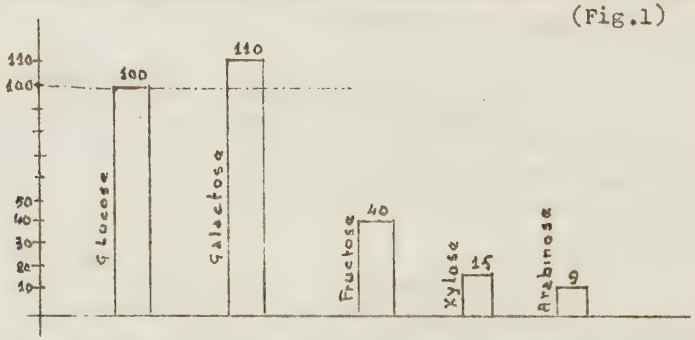


Fig. 1

VITESSE D'ABSORPTION INTESTINALE DES DIFFERENTS SUCRES
(d'après Bernier et Paupe)

Comparativement aux pentoses, la vitesse d'absorption du glucose et du galactose est de 10 à 20 fois plus rapide, celle du fructose, 4 fois plus rapide.

Après la traversée de la muqueuse intestinale, le galactose pénètre dans le sang porte pour être transporté dans le foie.

3° - METABOLISME HEPATIQUE

Une fois traversée la muqueuse digestive, la quasi-totalité du galactose passe dans le foie par la veine porte.

Une grande partie va y être captée (143).

Le galactose pénètre dans les cellules hépatiques. Ces cellules ont une membrane très légèrement perméable, même à de grosses molécules; le galactose entre donc sans aucune difficulté.

La transformation du galactose en glucose s'effectue en plusieurs étapes qui ont été précisées à la suite des travaux de KALCKAR et de ses collaborateurs (79 et 80) (Cf. Tableau 2).

La première étape intracellulaire est une phosphorylation du galactose en galactose - I - Phosphate sous l'influence d'une galactokinase et en présence d'ATP.

$$(1)\quad \text{galactose} + \text{ATP} \xrightarrow[\text{(galactokinase)}]{} \text{galactose-1-P} + \text{ADP}$$

La deuxième étape consiste en transfert du galactose à la place du glucose, sur l'uridinediphosphoglucose (UDPG) devenant ainsi l'uridine diphosphogalactose (UDPgal) et libérant en échange du glucose - I - phosphate.

Ceci s'effectue en présence d'un enzyme spécifique la galactose - I - Phosphate - Uridyltransférase ou galactotransférase dont nous aurons à reparler lors de l'étude des galactosémies.

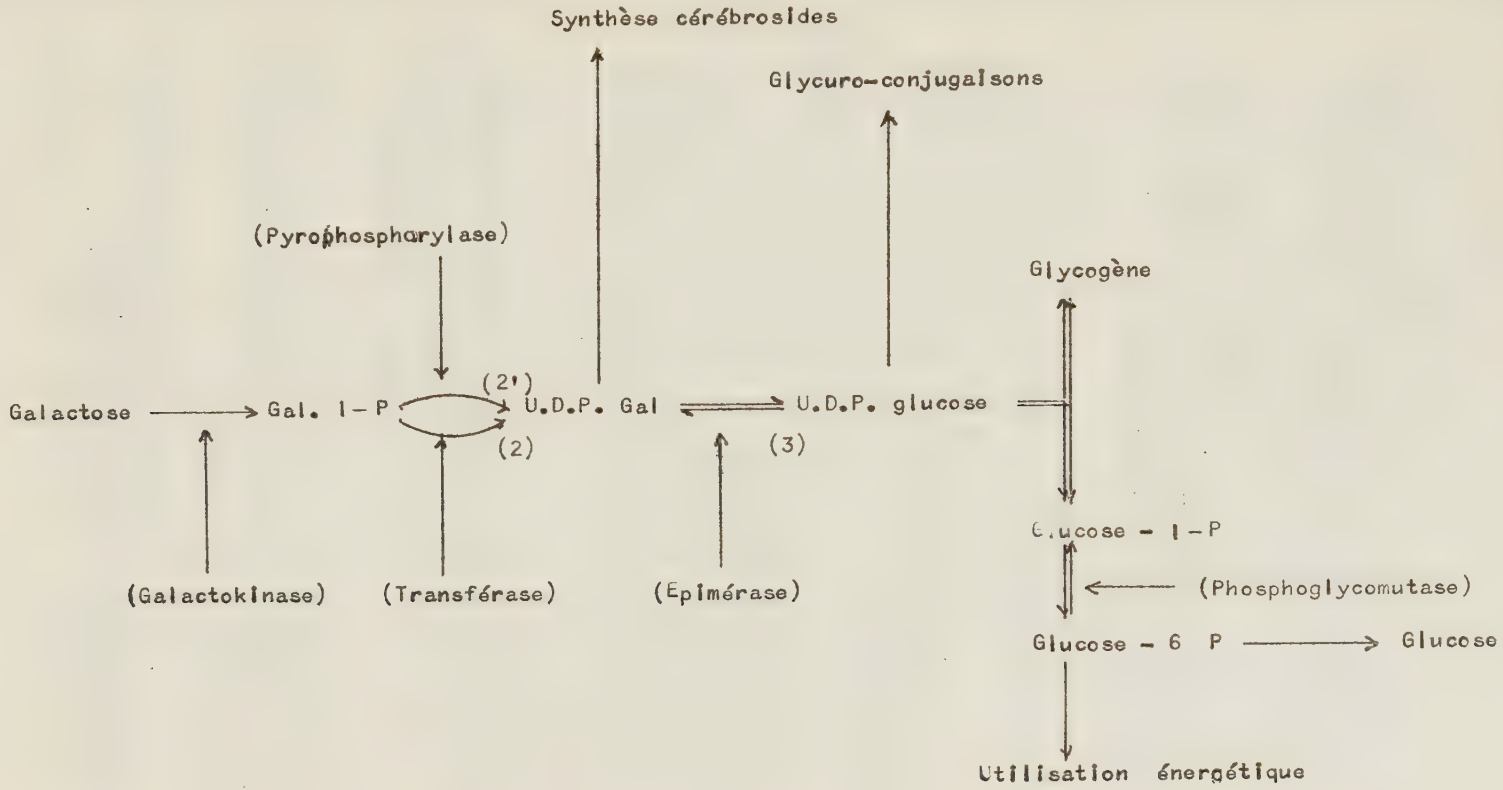


Tableau 2.- SCHEMA DU METABOLISME DU GALACTOSE

(2) Galactose - I - P + UDPG $\xrightleftharpoons[\text{(galactotransférase)}]{}$ UDPGal + glucose - I - Phosphate

C'est cette forme d'UDP-galactose qui représente le galactose activé, capable d'entrer dans les synthèses des cérébrosides.

Dans les cellules cérébrales de l'enfant, cette voie de synthèse est préférentielle (90); dans le foie, elle apparaît secondaire, si bien que l'UDP-galactose y subit une troisième transformation, à savoir une épimérisation, c'est-à-dire une rotation du groupe - OH fixé sur le 4ème carbone du galactose qui est alors, en présence de l'UDP-galacto-4-épimérase (80) transformé en UDP-glucose.

(3) UDP-gal $\xrightleftharpoons[\text{(galacto 4 épimérase)}]{}$ UDP - glucose

A ce stade d'UDP-glucose, l'orientation se fait, selon les besoins du moment,

- soit vers la synthèse du glycogène, sous l'influence de la glycogène-synthétase et de l'enzyme branchant,
- soit vers le glucose-I-phosphate, le glucose-6-phosphate et le glucose libre passant dans la circulation générale, contribuant alors à la néoglycogène du moment,

  ou bien se dirigeant vers l'utilisation énergétique par le cycle de KREBS (88).
- soit vers la glycuroconjugaison, l'UDP-glucose constituant l'étape préalable essentielle à l'activation d'un acide glycuronique susceptible de neutraliser une molécule toxique, comme par exemple la bilirubine libre.

Ajoutons qu'il existe une voie métabolique secondaire (2'), mise en évidence par ISSELBACHER en 1957 (71) permettant la transformation du galactose - I - P en UDP-galactose selon la réaction suivante :

(2') galactose - I - P + UTP ⟶ UDP -gal + PP

L'uridine triphosphate (UTP) se fixe sur le galactose-I-P en présence de l'uridine-di-phospho-galactopyrophosphorylase.

Cette voie qui ne joue en général aucun rôle chez le sujet normal, pourra, en cas de carence de la voie principale, prendre une part importante et quelquefois sera même amenée à prendre entièrement en charge le passage du galactose-I-P à l'UDP-galactose.

4.- METABOLISME DU GALACTOSE DANS LES CELLULES CEREBRALES

Une partie du galactose libre qui échappe à la captation hépatique passe dans la circulation générale.

Il en résulte, chez un sujet normal, une légère galactosémie atteignant 0,10 à 0,50 g/L qui existe pendant quelques heures après un repas riche en galactose (voir les épreuves per os et éventuellement par voie veineuse).

Ce galactose arrive aux cellules cérébrales.

Celles-ci, en particulier chez le jeune enfant, et aussi longtemps que le cerveau est en croissance, captent relativement aisément le galactose.

Une des études les plus intéressantes à ce sujet est celle de BURTON et Coll. qui, injectant du galactose marqué en C^{14} par voie intrapéritonéale chez le rat, montrent que 8 à 13 % du galactose injecté se fixe dans les cellules cérébrales (15).

Dans les cellules où le métabolisme de synthèse des cérébrosides est si puissant, la voie principale (galacto-transférase) est donc particulièrement active.

Nous n'avons pas trouvé de document, par contre, sur la voie secondaire (2'), ni sur l'existence, dans la cellule cérébrale, de la pyrophosphorylase.

Cette notion de la captation du galactose circulant par les cellules cérébrales (12), au moinschez les sujets jeunes, en période de croissance cérébrale active, pose le problème de l'intérêt qu'il peut y avoir à maintenir, chez un sujet en croissance, une légère concentration de galactose dans le sang circulant.

Nous allons voir au chapitre de l'exploration du métabolisme du galactose que l'absorption d'une quantité de galactose (de l'ordre de 1,75 g/kg par voie orale) entraîne une élévation passagère de la galactosémie pendant 2 à 3 heures. Or 1,75 g/kg de galactose, soit 8,75 g. pour un enfant de 5 kgs, représente la quantité de galactose (après hydrolyse) contenue dans 250 g. de lait de femme.

Des doses moitié moindres donnent des élévations de galactosémie nettement inférieures. Des doses plus faibles encore ne donnent lieu à aucune galactosémie décelable.

Dans ces conditions, qui prévalent pendant le jeûne, l'apport exclusif de glucose et les régimes sans galactose, la synthèse des cérébrosides n'est pourtant pas arrêtée.

Dans les cellules cérébrales, cette synthèse se fait grâce à l'inversion des voies métaboliques en passant par l'UDP - glucose et l'épimérase (86), cette adaptation permet au tissu cérébral de poursuivre sa synthèse, mais celle-ci se fait alors dans des conditions nettement moins favorables puisqu'une partie des cérébrosides sont non plus des galactosides mais des glucosides comme si, devant la difficulté de fabriquer le galactoside normal, on utilisait alors un produit plus facile à synthétiser, mais peut-être à l'usage, de moins bonne qualité.

Si, par ailleurs, existe non seulement un déficit d'apport en galactose, mais également une hypoglycémie chronique, on peut se demander quelle en sera la conséquence sur la qualité des structures cérébrales.

Nous n'avons pas, pour l'instant, trouvé de réponses très précises à ces questions.

Il nous semble pourtant justifié, à la lumière de ce que l'on connaît actuellement, tant sous l'angle des besoins cérébraux en galactose, que des modifications qualitatives des composants de la cellule cérébrale après modification des apports, de soulever les trois problèmes suivants :

- Est-il bon de donner aux nourrissons un lait qui contient, de façon habituelle, moitié moins de galactose que le lait de femme ?

- Est-il légitime de recommander le remplacement rapide du lait par des bouillies, de la viande ou autres aliments variés ?

- Est-il physiologique de penser à diminuer la fréquence des biberons chez les nourrissons de moins de 6 mois ?

5.- METABOLISME DU GALACTOSE DANS LES HEMATIES ET LES LEUCOCYTES.

- Les hématies sont riches en cérébrosides et il est fort probable que les érythroblastes synthétisent ceux-ci.

Quoiqu'il en soit, les hématies, qui ne sont plus capables d'effectuer cette synthèse gardent la possibilité de métaboliser rapidement le galactose et de l'amener au stade de glucose-I-P, puis de Glucose-6-Phosphate, enfin de Ribose-6-Phosphate et de CO2-.

Les études de SCHWARZ (119), celles de NG, DONNEL et Coll. (105), ont parfaitement montré l'existence de la galactokinase, de la galactotransférase et de l'épimérase dans les hématies, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. L'activité de la galactokinase est dans le foie beaucoup plus intense que celle de l'hexokinase. Cette notion de l'existence d'un équipement enzymatique complet dans les hématies, en ce qui concerne le métabolisme du galactose, est à la base des différentes techniques biologiques dont nous dirons quelques mots dans le chapitre suivant.

- Les leucocytes possèdent également la capacité de métaboliser le galactose. WEINBERG et Coll. l'ont prouvé en dosant chez des galactosémiques et leurs parents, la production de $C^{14}O_2$ dans le sang entier et dans les leucocytes seuls, après injection intra-veineuse de galactose marqué en C^{14}.(146 et 147)

Ils ont trouvé, dans le sang entier, comme dans les leucocytes, après dosage séparé :

- chez les galactosémiques un dégagement de $C^{14}O_2$ nul ou très diminué ;
- chez les parents, un dégagement de $C^{14}O_2$ plus important, mais inférieur au volume obtenu chez des témoins normaux.

6.- METABOLISME DU GALACTOSE DANS LES AUTRES CELLULES DE L'ORGANISME

Dans les autres cellules de l'organisme, toutes insulino dépendantes, le galactose pénètre suivant le même processus que le glucose, une compétition intervenant entre les deux hexoses, au bénéfice habituellement du glucose.

Ce n'est qu'en cas d'hypoglycémie sévère concomittante à une hypergalactosémie (qui peut parfois être la cause de l'hypoglysémie), que la pénétration du galactose va devenir importante.

L'insuline facilite indifféremment le passage des deux sucres à travers la membrane.

LEVINE, GOLDSTEIN et Coll. (93) ont montré, en effet, chez des chiens éviscérés et néphrectomisés, que l'administration d'insuline fait augmenter l'espace galactose de 45 à 70 % du poids du corps.

Ce galactose, une fois dans les cellules, y subit, grâce à l'hexokinase qui montre là une activité non spécifique, une phosphorylation en galactose-I-P aux dépens d'une molécule d'ATP, selon un processus très voisin de celui de la phosphorylation du glucose.

Mais ici, le galactose-I-P se trouve bloqué à ce stade, ne peut ni revenir en arrière, ni pénétrer plus avant dans le métabolisme glucidique, se comportant comme un corps parasite ayant sequestré une molécule de phosphate qui est alors perdue pour l'énergétique cellulaire.

On conçoit donc que, chez un sujet pourtant normal; mais chez qui, par des apports massifs de galactose, on a pu maintenir longtemps des taux élevés de galactosémie, une pénétration cellulaire de ce sucre puisse être obtenue dans différentes cellules incapables de l'utiliser, où il se comportera comme un véritable toxique.

Il est en particulier un groupe cellulaire spécialement sensible : celui des cellules du cristallin. Or, on sait que l'on peut expérimentalement, chez le rat sain, surchargé en galactose, provoquer un cataracte par un processus physiopathologique tout à fait comparable à celui que nous allons développer au chapitre des galactosémies congénitales.

De même que chez l'homme ou l'enfant normal, une surcharge en galactose (par exemple 4 g/kg par voie veineuse) est susceptible de provoquer au niveau du foie pourtant normal, mais secondairement incapable de faire front à l'afflux de galactose, tous les signes (hypoglycémie, hypergalactosémie) que nous allons retrouver plus loin au chapitre de la pathologie du galactose.

CHAPITRE TROISIEME

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU METABOLISME DU GALACTOSE

Deux épreuves sont couramment pratiquées :

1.- l'épreuve de galactosémie et de galactosurie provoquées par voie buccale ;

2.- l'épreuve de galactosémie par voie veineuse.

A.- EPREUVE PER OS

Elle consiste à donner chez le sujet à jeun 40 g. par 1 m2,75 de surface corporelle, de galactose dans une solution à 20 % et à prélever le sang aux temps 0, 30, 60, 120, 180 minutes, sur lequel on pratique un dosage simultané et différentiel de glucose et de galactose. Cela pose d'ailleurs un certain nombre de problèmes techniques sur lesquels il nous semble nécessaire de nous arrêter un instant . En effet, le glucose et le galactose étant tous les deux réducteurs, les techniques chimiques usuelles de la glycémie donnent une détermination globale.

On peut pratiquer, en théorie, le dosage différentiel selon deux méthodes.

PREMIERE METHODE :

Dosage du glucose et du galactose ensemble par une technique chimique spécifique des sucres (Méthode de Nelson Somogyi, à l'exclusion de techniques du type Folin, ou Baudouin, qui dosent, non seulement les sucres, mais l'ensemble des corps réducteurs : créatinine, glutathion, etc.),

- puis élimination du glucose par fermentation par des levures (le galactose en principe n'est pas attaqué),

- dosage alors du galactose seul et calcul du glucose par différence en utilisant la même technique chimique de dosage.

DEUXIEME METHODE :

Dosage des sucres réducteurs totaux par la méthode chimique ci-dessus.

- Dosage du glucose par la méthode enzymatique à la glucose-oxydase.

- Détermination du galactose par différence, en tenant compte du fait (ce qui est malheureusement souvent oublié) que , à concentration égale, le galactose et le glucose ne réa - gissent pas de façon identique avec les réactifs utilisés par la méthode de dosage.

En principe, ces deux façons de procéder per - mettent un dosage différentiel correct.

Il faut insister pourtant sur les sources d'er- reur suivantes :

a.- utilisation d'une méthode chimique non spécifique (seule en pratique la méthode de Nelson Somogyi ou du moins une technique utilisant une précipitation barytée est utilisable).

b.- emploi d'une levure qui attaque le galactose : on doit véri- fier ce point systématiquement et éventuellement ap- porter les corrections nécessaires.

c.- présence d'une quantité élevée de glutathion qui interfère avec la méthode enzymatique, si on n'a pas pris soin de recourir à une précipitation qui élimine cette cause d'erreur.

Le sang du prématuré et du nouveau-né, riche en glutathion donne, dans ces conditions, des résultats de gly- cémie apparemment très bas et quelquefois nuls, qui ne corres - pondent pas à la réalité.

Le calcul du galactose par différence n'a plus alors aucune signification.

Il faut savoir enfin que la glucose-oxydase, beaucoup plus rarement, peut réagir faiblement avec le galactose et donner inversement des résultats de glycémie trop élevés.

Les urines sont recueillies de deux heures en deux heures au cours des quatre premières heures, puis on collecte les urines des 18 heures suivantes.

- Normalement, la concentration de galactose dans le sang total atteint de 0,10 à 0,50 g/l au bout d'une demi - heure ou une heure et revient à zéro avant la deuxième heure. La glycémie s'élève simultanément dans les mêmes proportions.

- Dans les urines, on trouve toujours du galactose dans le premier échantillon (0 à 2 h.) de l'ordre de quelques grammes par litre (au maximum 6 g/l.). Dans les urines de 2 à 4 heures, on en trouve encore quelques traces; ultérieurement, le galactose a totalement disparu des urines.

D'après DONNELL et Coll. (30), les chiffres extrêmes de galactosémie que l'on peut accepter comme normaux sont les suivants, tant chez les adultes que chez les enfants (1,75 g./kg). :

- 0,20 g/l. après 30 minutes
- 0,50 g/l. à 60 minutes,
- 0,45 g/l. à 90 minutes,
- 0,20 g/l. à 120 minutes,
- 0 g./l. à 180 minutes.

B.- EPREUVE DE GALACTOSEMIE PROVOQUÉE PAR VOIE VEINEUSE

Chez le sujet à jeun, on pratique en moins de cinq minutes l'injection intraveineuse de galactose (1 g/kg), avec une solution à 50 g. %.

Le sang est prélevé aux temps :

0, 10, 20, 30, 45, 60, 90 minutes.

On pratique un dosage différentiel simultané du glucose et du galactose.

On recueille les urines pendant l'épreuve pour y faire un dosage du galactose.

Chez le sujet normal, on observe une chute rapide du galactose et une élévation de la glycémie allant de 0,40 à 0,80 g/l.

La lactacidémie ne subit pas de variations notables.

Cette chute du galactose qui tend vers zéro peut être exprimée soit en demie vie (t 1/2), soit en coefficient de disparition, calculé selon les principes habituels, après avoir tracé la courbe sur un papier semi-logarithmique.

N.B. - Le passage d'une expression à l'autre est très simple; il répond à la formule suivante :

$$K\ gal = \frac{0,693}{t\ 1/2}$$

L'expression des résultats (K gal) donne le pourcentage du galactose présent dans l'organisme qui disparaît par minute.

Le coefficient a fait l'objet d'un nombre d'études assez restreint et malheureusement avec des protocoles différents.

Nous donnons, dans le tableau 3, les quelques résultats que nous avons pu rassembler avec les références bibliographiques, en indiquant les quantités de galactose injectées. Il ne s'agit malheureusement là que de moyennes.

	Méthode de dosage du galactose	K gal (moyenne)	Auteurs
1° - Dose de 1 gr/kg			
- Prématurés de moins de 3 jours (9 enfants)	Glucose- xydase	3,18	CORNBLATH et Coll. (22)
- Prématurés de 3 à 18 j.d'âge (10 enfants)	Glucose-oxydase	3,85	d°
- Nouveau-nés à terme de moins de 8 h. d'âge (11 enfants dont 8 noirs)	Glucose-oxydase	3,26 (variat. de 1,98 à 4,62)	MULLIGAN et SCHWARZ (104)
- Enfants de 3 à 16 ans (30 enfants)	Fermentation par levure	3,55	LESTRADET et Coll. (90)
2° - Dose de 0,50 gr./kg - Adultes	Fermentation par levure	4,2 à 9,5	COLCHER et Coll.(20)
- Enfants au-dessus de 1 an	Fermentation par levure	6,9	VINK (139)
- Adultes	d°	4,9	VINK (139)

TABLEAU N°3 - COEFFICIENT D'UTILISATION DU GALACTOSE

(Voie intra-veineuse)

C.- TRAVAUX PERSONNELS

ETUDE DE LA VITESSE DE DISPARITION DU GALACTOSE DANS LE SANG ENTIER CHEZ LE SUJET NORMAL

Devant le manque de documents précis sur ce sujet, nous avons personnellement repris ce problème sur 30 enfants normaux, de 3 à 16 ans, hospitalisés dans le Service du Dr. GRENET, en injectant 1 gr./kg de galactose par voie veineuse.

Ces enfants étaient traités pour les affections suivantes :

Troubles neurologiques	1	Otites	2
Angines	4	Sinusites	1
Pneumopathies	4	R.A.A.	1
Adénopathies infectieuses	2	Ostéochondrite	1
Primo-infections tubercul.	2	Convalescences d'hépatite	2

Il y avait 16 filles et 14 garçons, dont les âges variaient de 2 à 16 ans. Pour des raisons d'ordre pratique, il ne nous a pas été possible d'examiner des enfants au-dessous de 3 ans.

En dehors des deux fillettes en convalescence d'hépatite, ces enfants ne présentaient aucun trouble hépatique, gastro-intestinal, pancréatique ou rénal, et n'avaient, à notre connaissance, aucun antécédent d'affections de cet ordre.

- TECHNIQUE

Chaque enfant, à jeun depuis 14 heures, recevait 1 gr./kg de galactose contenu dans une solution apyrogène. Jusqu'à un poids de 20 kgs, les enfants recevaient cette solution à une concentration de 25 % ; au-dessus de 20 kgs, la concentration de la solution de galactose était de 50 %, ceci pour ne pas administrer une quantité trop importante de liquide, l'injection étant poussée en moins de deux minutes.

Cette injection se faisait dans une veine du pli du coude. En dehors d'une induration légèrement douloureuse de la veine, ayant persisté 48 heures, chez une enfant de 11 ans, aucun signe local d'intolérance n'est apparu.

Des échantillons de sang capillaire étaient prélevés en double à l'extrémité d'un doigt :

- au temps 0 avant l'injection,
- puis 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 minutes après l'injection.

Sur un des deux échantillons, étaient dosés les sucres totaux par la méthode de Somogyi et Nelson (microdosage photométrique); sur le second échantillon, le galactose était dosé, après action de la levure de boulanger, qui attaque le glucose seul.

La suspension de levure était préparée après lavage de la levure à quatre reprises. Au moment du dosage, on ajoutait 1 ml de cette suspension à chaque prélèvement sanguin. Trois témoins étaient effectués simultanément, selon la méthode préconisée par POLONOVSKI et COLIN (110),

- dans le premier, le sang était remplacé par 0,10 ml d'eau ;
- dans le deuxième, il l'était par une solution de glucose à 1°/°° (témoin de l'activité de la levure);
- dans le troisième, il était remplacé par une solution de galactose à 1 °/°° (témoin de non spécificité de la levure).

Après mise à l'étuve à 37° pendant 1/4 d'heure, les dosages dans chaque tube étaient effectués également selon la méthode de Somogyi-Nelson.

Les résultats donnaient la valeur de la galactosémie ; celle de la glycémie était obtenue en déduisant la densité optique trouvée pour le galactose seul de celle trouvée pour les sucres totaux.

- RESULTATS -

Le tableau N°4 montre les concentrations de galactose obtenues aux différents temps de prélèvement pour chaque sujet exploré.

Chaque enfant présentait à la cinquième minute une flèche de galactosémie, puis le taux du galactose dans le sang diminuait progressivement en fonction du temps, suivant une courbe exponentielle.

- Un seul enfant avait un taux de galactose nul à la 60ème min.
- Chez 12 sujets, le galactose avait complètement disparu à la 90ème minute,
- 15 sujets ne présentaient plus de galactosémie à la deuxième heure,
- Seules, les deux fillettes en convalescence d'hépatite (elles étaient traitées depuis trois semaines) avaient encore des traces dosables à la 120ème minute.

Pendant le même temps, la concentration du glucose demeurait dans les limites de la normale pour tous les enfants.

Les chiffres obtenus pour le coefficient d'utilisation du galactose sont les suivants :

- moyenne : 3,55
- chiffres extrêmes : 2,48 à 5,33

Les figures 2 et 3 donnent un exemple, chez un garçon de 11 ans, ayant un coefficient de disparition de 4,08 %.

On notera une élévation discrète de la glycémie au cours de l'épreuve, il faut toutefois signaler 15 fois sur 30, dans notre expérience, une légère tendance hypoglycémique au cours des dix premières minutes, suivie d'une remontée de la glycémie. Aucune corrélation n'a pu être trouvée entre le chiffre du coefficient de disparition et la tendance hypoglycémique.

Outre la quantité injectée, de nombreux facteurs semblent pouvoir interférer sur cette assimilation du galactose (139). En dehors des perturbations infectieuses ou toxiques que nous étudierons dans un autre chapitre, il nous semble intéressant de souligner le rôle possible des changements circulatoires dans le foie (136), ceux-ci étant conditionnés entre autres par la

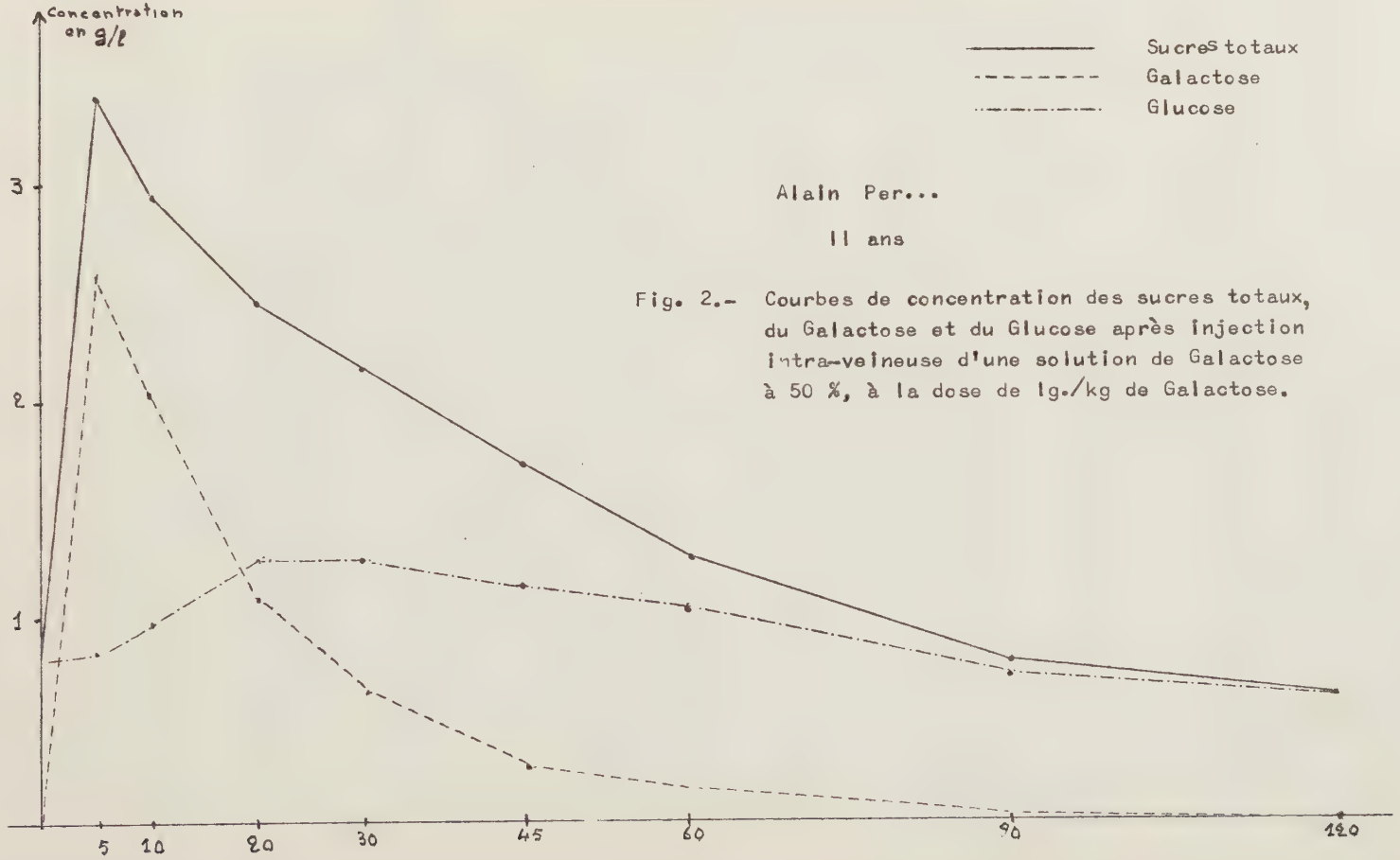
Jacques SEG ... 14 ans	0	3,73	2,59	1,50	1,23	0,55	0,36	0	0	17'	4,08
Bettina ART... 7 ans	0	4,18	3,55	2,45	2	1,09	0,50	0	0	18'	3,85
Gisèle MAL ... 13 ans	0	3,18	2,82	2,23	1,23	0,68	0,32	0,27	0	18'	3,85
Bernard MAI ...11 ans ½	0	3,68	2,68	1,77	1,14	0,77	0,41	0	0	18'	3,85
Roger BEL ... 14 ans	0	2,50	2.-	1,41	1.-	0,68	0,36	0,05	0	20'	3,46
Patrick BER ... 4 ans ½	0	2,55	2,09	1,55	1.-	0,82	0,27	0,18	0	20'	3,46
Marie-Fr.LET...9 ans ½	0	2,64	2,05	1,59	1,09	0,82	0,36	0,14	0	20'	3,46
Annie MES ... 3 ans ½	0	3,68	3.-	2,41	1,73	1,09	0,59	0,32	0,14	20'	3,46
Françoise BAR ... 8 ans	0	2,32	2.-	1,41	1,05	0,59	0,55	0,21	0	21'	3,30
Véronique CHAM... 6 ans	0	3,23	2,64	2,05	1,45	0,91	0,50	0,18	0,09	21'	3,30
Richard ZAL ... 16 ans	0	3,91	3,36	2,73	2,09	1.-	0,68	0,27	0	21'	3,30
Laurence BEL ...11 ans ½	0	2,77	2,32	2.-	1,18	0,68	0,45	0,41	0	21'	3,30
Fifi DJA ... 7 ans ½	0	3,32	2,91	2,09	1,55	1,05	0,59	0	0	22'	3,15
Eric LOR ... 5 ans	0	3,77	3,23	2,09	1,50	1,05	0,64	0	0	22'	3,15
Hacin TEN ... 3 ans ½	0	3,55	2,95	2,41	1,82	1,-	0,59	0	0	22'	3,15
Catherine BON ... 6 ans	0	3,55	2,82	2,41	1,50	1,09	0,59	0	0	22'	3,15
Nadia MAM ... 11 ans	0	2,27	2,18	1,95	1,14	0,73	0,45	0,36	0	24'	2,89
Patrick LAV... 12 ans	0	3,59	3,14	2,45	2,05	1,09	0,82	0,27	0	24'	2,89
Tristan LE G ...4 ans ½	0	4,23	3,86	3,32	2,23	1,27	0,91	0,09	0	24'	2,89
Nadia BEN ... 9 ans	0	3,45	2,23	2,-	1,73	1,09	0,73	0,32	0	25'	2,77
Marie-Pierre SCH... 5 ans ½	0	3,82	3,68	3,23	2,45	1,50	0,91	0,50	0	28'	2,48

T A B L E A U 4

DOSAGE DU GALACTOSE DANS LE SANG TOTAL

Injection intra-veineuse de 1 gr/kg de galactose (Résultats exprimés en gr °/°°)

	TEMPS	Minutes après l'injection							t ½	K
	0	5'	10'	20'	30'	45'	60'	90'	120'		
Annick MEB... 3 ans ½	0	3,27	2,68	1,95	1,23	0,91	0,50	0,09	0	13'	5,33
Abdor BIB... 3 ans	0	3,68	3,05	1,86	1,05	0,23	0,09	0	0	14'	4,95
Daniel LEL.. 4 ans	0	3,36	2,82	1,68	1,14	0,45	0,23	0	0	14'	4,95
Geneviève JUL..11 ans	0	3,64	2,73	1,55	1,05	0,55	0,18	0	0	15'	4,62
Jacques LIM... 7 ans ½	0	3,64	2,68	1,41	0,91	0,55	0,03	0	0	15'	4,62
Mohamed MAH... 8 ans ½	0	3,45	2,86	1,68	1,23	0,50	0,05	0,05	0	16'	4,33



Alain Per...

11 ans

Fig. 2.- Courbes de concentration des sucres totaux, du Galactose et du Glucose après injection intra-veineuse d'une solution de Galactose à 50 %, à la dose de 1g./kg de Galactose.

Alain Per...

11 ans

$$\frac{1}{2} t = 17'$$

$$K = \frac{0,693}{17} = 4,08$$

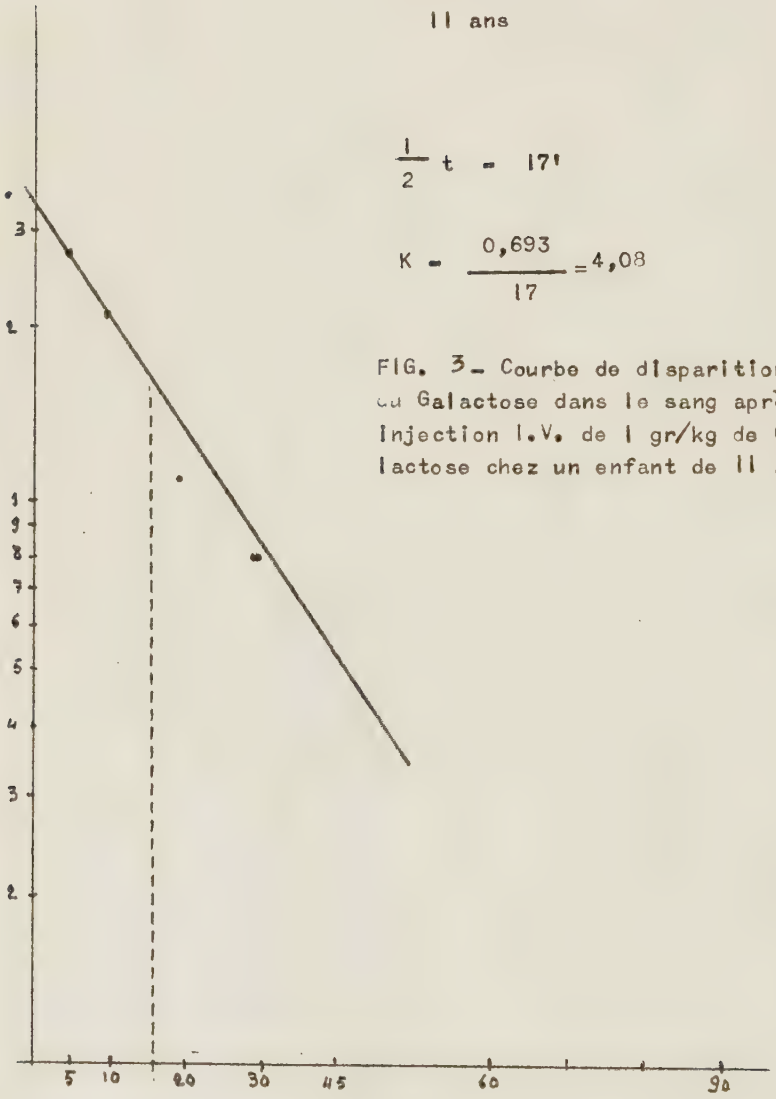


FIG. 3 - Courbe de disparition du Galactose dans le sang après injection I.V. de 1 gr/kg de Galactose chez un enfant de 11 ans.

position même du sujet : la circulation hépatique passant presque du simple au double dans le passage de la position debout à la position allongée (26), d'où l'importance majeure d'un protocole d'exploration parfaitement défini, qui reste encore à établir.

b.- ETUDE DE LA VITESSE DE DISPARITION DU GALACTOSE RESPECTIVEMENT DANS LES GLOBULES ROUGES ET LE PLASMA CHEZ LE SUJET NORMAL.

Au cours de nos tests de surcharge en galactose, nous avons étudié les taux de concentration de ce sucre, à différents temps de l'épreuve, chez deux enfants âgés de 11 et 13 ans :

- dans le sang total, par la méthode de Somogyi-Nelson,
- dans le plasma, selon la même méthode,
- dans les globules rouges, après lecture du taux de l'hématocrite.

- TECHNIQUE -

Après injection intra-veineuse de galactose, à la dose de 1 g/kg, on recueillait du sang à une veine du pli du coude, sur tube hépariné contenant du Fluorure de Na.

Un tube à hématocrite était rempli jusqu'à la division 100 et centrifugé 15 minutes à 4.000 tours. La hauteur de la colonne globulaire était ensuite lue : le pourcentage exprimé en absolu correspondait au pourcentage des globules rouges dans le sang.

Le Galactose était ensuite dosé dans le plasma surnageant. On pouvait ainsi, connaissant :

- l'hématocrite,
- le taux du Galactose dans le sang entier,
- ce même taux dans le plasma,

calculer la concentration du galactose dans les globules rouges.

Nous avons ainsi obtenu les résultats suivants :

Nadia BEN ... Temps :	10'	35'	60'
Sang entier	2,33	1,55	0,73
Plasma	2,45	1,73	0,99
Globules rouges	1,40	1,28	0,46

Bernard MAI ... Temps :	10'	40'	60'
Sang entier	1,77	0,85	0,41
Plasma	1,82	1,14	0,50
Globules rouges	1,69	0,40	0,27

(Concentration exprimée en gr./l.)

Il résulte de ceci que les chiffres du galactose plasmatique et du galactose dans les globules rouges ne sont pas identiques. On retrouve là d'ailleurs ce que VINK signale dans ses observations (139); cette notion devrait logiquement faire modifier les calculs du coefficient d'utilisation, car il est certain que, seule, la vitesse de disparition du galactose plasmatique donne une idée exacte de la reprise de ce sucre par l'organisme.

En pratique, pour des questions de commodité, chez l'enfant surtout où la prise de sang est difficile, nous avons étudié la disparition du galactose dans le sang entier, mais nous ne pouvons pas nous dissimuler qu'en procédant ainsi, nous commettons une erreur certaine dans l'appréciation de la mesure du coefficient d'utilisation.

Ainsi, si nous prenons le cas de Nadia BEN... :

- dans le sang total, ce coefficient est de 2,77,
- dans le plasma, il est de 1,87.

De même pour Bernard MAI ... :

- dans le sang total, on obtient un coefficient de 3,85,
- dans le plasma, il est de 3,00.

En fait, les résultats que nous avons obtenus ne se montrent pas profondément bouleversés, mais si l'on exigeait des calculs précis, les chiffres risquent d'être quelque peu modifiés.

Peut-être d'ailleurs, si le rapport des coeffi - cients de répartition dans le plasma et dans les globules rouges est relativement constant, comme le suggère VINK, conviendrait-il de recalculer tous les chiffres plasmatiques, à partir du sang total et de l'hématocrite.

N.B. - Le même raisonnement mérite d'être fait en ce qui concerne le glucose.

CHAPITRE QUATRIEME

EVOLUTION DU METABOLISME DU GALACTOSE CHEZ LE SUJET NORMAL

Le tableau 3 sur lequel nous avons rassemblé les quelques chiffres de la littérature et nos résultats personnels laisse penser, lorsqu'on se réfère aux épreuves effectuées avec 1 gr/kg, que, en dépit d'un métabolisme global du galactose a priori plus intense chez l'enfant, on aurait une meilleure réponse du glucose chez l'adulte.

Si, par contre, on se réfère aux chiffres obtenus par VINK (141), on a l'impression inverse.

Ces contradictions s'expliquent, semble-t-il, avant tout par l'absence d'un protocole parfaitement établi.

Un certain nombre de faits précis peuvent toutefois être rassemblés :

A.- Nous avons déjà signalé que l'activité lactasique de la muqueuse intestinale subit d'importantes variations au cours des premiers mois de la vie.

MENDEL, en 1901, avait déjà montré que celle-ci était présente chez l'embryon après le cinquième mois de la grossesse.

Cette activité est maxima à la naissance, demeure élevée pendant toute la lactation, puis diminue progressivement après la fin de celle-ci. Chez la plupart des animaux, cette activité disparaît pratiquement entièrement (53); chez l'homme, par contre, elle persiste à des taux relativement élevés, du moins chez 50 % des sujets (25).

B.- En ce qui concerne les enzymes impliqués dans le métabolisme du galactose lui-même, on connaît bien actuellement (135) le comportement de la galactokinase qui suit pratiquement la courbe de l'activité lactosique,

très élevée à la naissance,

relativement importante au cours des 12 premiers mois, et tombant environ au tiers des valeurs initiales chez l'adulte.

La même variation se retrouve dans le foie et dans les hématies où le dosage est particulièrement facile (105).

L'activité de la galactokinase a été étudiée particulièrement sur des souches d'Escherichia Coli par SHERMAN et ses collaborateurs (128).

C.- Qu'en est-il des autres activités enzymatiques et spécialement de la galactotransférase ?

Cette question mérite qu'on s'y arrête car la notion d'une immaturité relative du nouveau-né normal, et a fortiori du prématuré vis-à-vis du métabolisme du galactose, est assez répandue. On a tendance à penser le plus souvent que le prématuré, possédant des enzymes hépatiques immatures, présente une galactosémie physiologique.

Trois auteurs ont spécialement étudié cette question :

a.- Pour HARTMANN et Coll. (55), les prématurés en bon état général possèdent des voies métaboliques largement ouvertes au galactose.

Il semble même, si l'on en juge sur l'élévation de la glycémie, après injection intraveineuse de galactose, plus marquée chez le nouveau né que chez le sujet âgé de quelques jours, que le métabolisme est particulièrement actif à la naissance.

Seuls, les nourrissons en mauvaise condition physique, dénutris, déshydratés, utilisent mal le galactose. Le défaut métabolique semble alors lié plus à la malnutrition qu'à la prématurité.

b.- CORNBLATH et Coll. ont effectué des tests de surcharge intraveineuse aux différents sucres chez des enfants prématurés ayant de deux heures à 18 jours d'âge (22).

La comparaison entre les coefficients de disparition du glucose et du galactose est tout à fait remarquable.

	K glucose	K galactose
- prématuré de moins de 3 jours	0,87 %	3,18 %
- prématuré de plus de 3 jours	1,86 %	3,85 %

Ces chiffres montrent l'évidence d'une remarquable capacité de reprise du galactose, beaucoup plus intense que pour le glucose.

D'autre part, les courbes suivantes (Fig.4) empruntées aux mêmes auteurs, montrent un autre phénomène non moins remarquable, à savoir que si, à des âges différents, la vitesse de captation du galactose reste sensiblement comparable, l'élévation de la glycémie après galactose se montre particulièrement importante dès les premières heures de la vie, témoignant d'une activité enzymatique parfaite vis-à-vis du métabolisme du galactose dans le foie du prématuré et du nouveau-né.

c.- HAWORTH et Mac DONALD (58) avaient insisté, il y a quelques années, sur le fait que l'on observe, après absorption de galactose, une galactosurie légère plus fréquente chez le prématuré (77/152) que chez l'enfant à terme (13/50), d'où la notion d'une immaturité relative des fonctions hépatiques vis-à-vis du galactose. Revenant sur cette question, HAWORTH et FORD (57) montrent qu'en fait, en dehors du taux très bas de la glycémie à jeun, il n'y a pas de différence statistiquement notable entre le comportement des prématurés et celui des enfants nés à terme, sous cet angle particulier.

Le prématuré, comme l'enfant né à terme, possède une excellente capacité de métaboliser le galactose, capacité qui décroîtrait légèrement pendant quelque temps vers la deuxième semaine de la vie . HAWORTH et FORD en apportent la preuve en effectuant, à deux semaines d'intervalle, des épreuves de surcharge per os (1,75 g/kg) chez quatre prématurés et trois nouveaux-nés à terme,

- la première au cours de la première semaine,
- la seconde entre la deuxième et la troisième semaines.

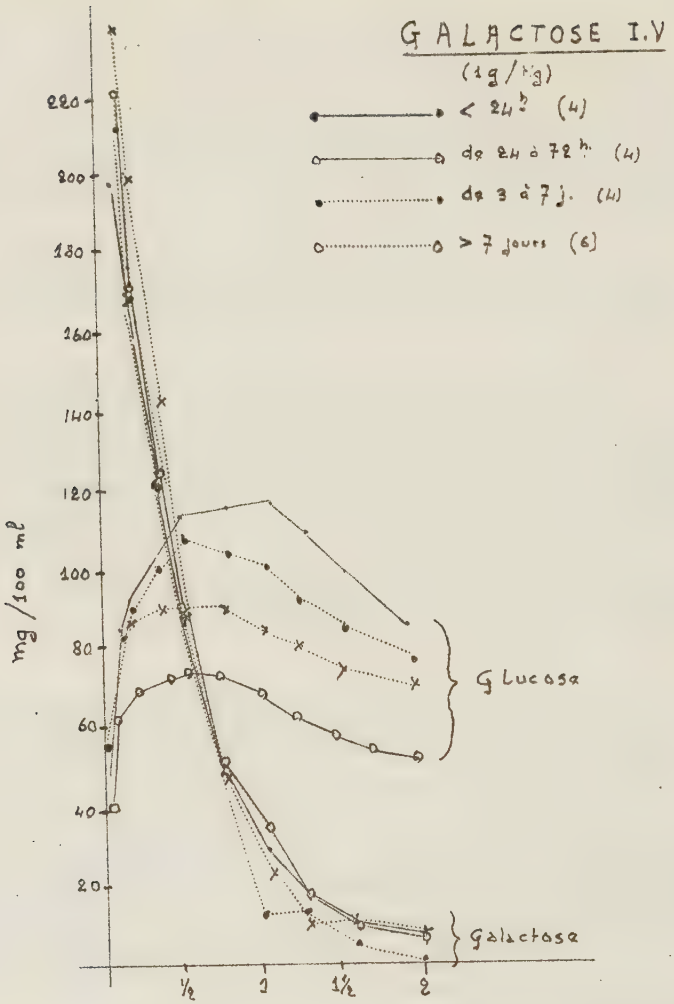


FIG.4 Courbes des taux moyens de glucose et de galactose après une injection intra-veineuse rapide de galactose (1 gr./kg.) chez des enfants de moins de 24 h., de 24 à 72 h., de 3 à 7 jours, et de plus de 7 jours d'âge.

(D'a près CORNBLATH et Coll.) (22)

Dans les deux groupes d'enfants, ils constatent qu'au cours de la première semaine, le galactose disparaît très rapidement du sang, alors que, deux semaines plus tard, le galactose se retrouve en quantité plus importante dans les échantillons de sang prélevés ½ heure, 1 heure, et 2 heures après l'absorption (Fig.5).

Ajoutons que SCHWARZ et Coll. (116), étudiant chez le nouveau-né l'effet de la perfusion intraveineuse de fructose, constatent que, si le fructose fait à tout coup baisser la glycémie, le galactose la relève toujours, mettant une fois de plus en évidence l'activité très remarquable du foie pour le galactose et la facilité de son métabolisme.

Ainsi, le prématuré et le nouveau-né, au cours des premières heures et des premiers jours, métabolisent très bien le galactose. Ce galactose apparaît d'ailleurs comme le sucre de très loin le mieux utilisé à cet âge de la vie. Cette notion nous semble mériter réflexion lorsqu'il s'agit de prescrire l'alimentation des prématurés et des nouveau-nés.

Vers la première semaine de la vie, il y aurait peut-être (mais, sur ce point, les faits sont contradictoires, et d'ailleurs insuffisamment nombreux pour en tirer des conclusions) un léger fléchissement de cette activité pour le galactose. Puis, très vite, la reprise du galactose devient considérable.

- VINK pratiquant des épreuves de charge en galactose par voie intraveineuse (0,5 g/kg) sur 90 sujets allant de 1 an à l'âge adulte, trouve que la vitesse de disparition du galactose est deux fois plus rapide à 6 ans qu'à 14 ans (140) .

Nos résultats personnels cités plus haut, mais en utilisant 1 g/kg, ne confirment pas entièrement cette notion du moins entre 3 ans et 16 ans, puisque les chiffres trouvés sont très comparables chez les différents sujets.

D'autres travaux consacrés à cette question (20) montrent par ailleurs que chez l'adulte les coefficients d'assimilation du galactose demeurent très élevés (4,2 % - 5,1 %, voire 6,9 %).

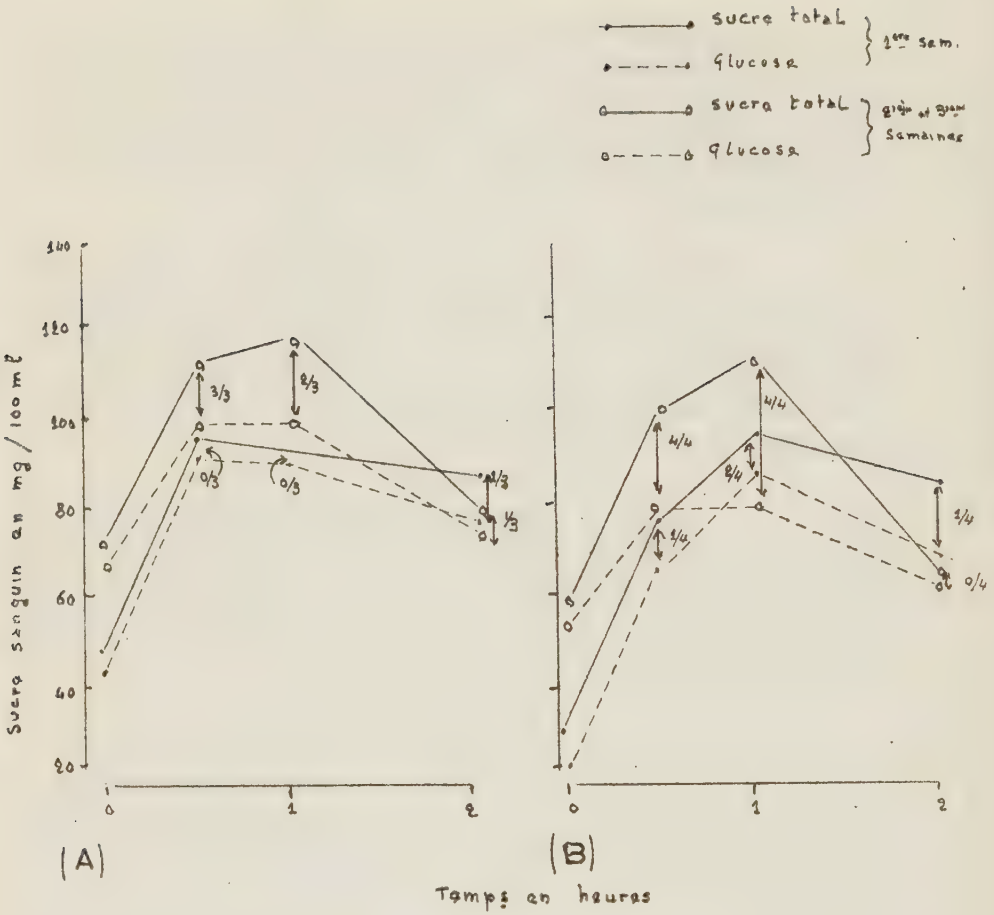


FIG.5 - Courbes des taux moyens de Glucose et de Sucres totaux dans le sang, après test oral de charge en galactose sur :

A.- 3 enfants nés à terme
B.- 4 enfants prématurés,

d'abord dans les 7 premiers jours de la vie, puis entre 2 et 3 semaines d'âge. Les chiffres portés sur les graphiques représentent les proportions d'échantillons de sang chromatographiés dans lesquels du galactose a été décelé.

(D'après HAWORTH et FORD) (57)

Par contre, il est un fait retrouvé par tous, à savoir que chez le nourrisson, la glycémie s'élève fortement lors de l'administration de galactose, pouvant doubler en une heure le taux de la glycémie alors que, chez l'adulte, l'élévation de la glycémie est beaucoup plus faible, parfois même donne une hypoglycémie.

La raison en est peut-être, chez l'adulte, non pas la diminution d'activité enzymatique de la galactotransférase et de la pyrophosphorylase, qui, en fait, demeurent très actives chez lui, et même plus grande que chez l'enfant (140), mais la diminution possible de la galactokinase, ou bien la quantité moindre d'ATP disponible comme le suggèrent SEGAL et Coll. (125).

Il faut rapprocher de cette notion d'une diminution relative de la reprise du galactose avec l'âge. les études effectuées chez les rats.

SEGAL, ROTH et BERTOLI ont étudié l'utilisation du galactose I - C^{14} par le tissu hépatique chez des rats foetus, nouveau-nés, adultes jeunes et adultes âgés, en mesurant le $C^{14}O^2$ libéré. Ils ont ainsi mis en évidence que le coefficient d'assimilation du galactose par les tissus hépatiques jeunes excédait grandement celui du tissu hépatique âgé (127).

D.- CONCLUSION :

En dépit de quelques divergences, il ressort donc des études actuelles qui, répétons-le, sont encore insuffisantes en particulier chez l'homme, qu'on peut conclure provisoirement que :

a.- Chez le prématuré et le nouveau-né, l'activité métabolique pour le galactose est considérable et préférentielle pendant la première semaine de la vie.

Il ne semble pas légitime de parler d'un déficit fonctionnel relatif des systèmes enzymatiques du galactose, voire même d'une galactosémie fonctionnelle transitoire.

Les arguments que nous avons réunis plus haut vont tout à fait à l'encontre d'une telle interprétation, et mettent au contraire en lumière l'excellente reprise du galactose qui apparaît l'hexose de choix à cet âge de la vie.

b.- Chez l'enfant, au bout de quelques mois, l'activité métabolique devient très intense.

c.- Elle le reste chez l'adulte, du moins en ce qui concerne la reprise hépatique. Toutefois chez lui, un certain ralentissement dans la néoglycogenèse à partir du galactose apparaît en tout cas chez certains sujets.

d.- Cette activité diminuerait peut-être chez les sujets âgés.

CHAPITRE CINQUIEME

PERTURBATIONS ACQUISES DU METABOLISME DU GALACTOSE

Sur ces modifications légères et progressives dues au vieillissement de l'organisme viennent fréquemment se greffer des perturbations hépatiques d'origines diverses (circulatoire, métabolique, infectieuse ou toxique) créant alors de véritables galactosémies acquises

A.- CIRRHOSES - HÉPATITES

La diminution du flux hépatique tel qu'on le trouve réalisé dans les cirrhoses retentit sur toutes les fonctions hépatiques, et en particulier sur la reprise du galactose.

On note alors, au moment des épreuves de surcharge, une élévation considérable de la galactosémie, s'accompagnant souvent d'une hypoglycémie relative, d'une galactosémie prolongée et lors de l'épreuve par voie veineuse, d'un coefficient abaissé.

On connaît d'ailleurs depuis longtemps l'intérêt diagnostique en pareil cas de cette épreuve au galactose que l'on a eu trop tendance à abandonner, bien à tort, au profit d'autres techniques qui, en fait, explorent des secteurs différents et qui ne peuvent donc pas la remplacer.

L'atteinte cellulaire hépatique (virale, toxique) aboutit aux mêmes perturbations.

VINK (141), étudiant le coefficient d'utilisation du galactose chez un enfant de 8 ans atteint d'hépatite aiguë, trouve l'évolution suivante de ses valeurs :

26 Octobre	.....	K gal = 3,8 %
9 Novembre	.....	" = 5,9 %
22 Novembre	.....	" = 8,5 %

La fièvre à elle seule, chez le jeune enfant, est capable de retentir suffisamment sur le fonctionnement enzymatique de l'hépatocyte pour que le galactose s'accumule dans le sang au point de créer une véritable galactosémie transitoire avec hypoglycémie sévère, telles que les a décrites HARTMANN (56).

Il est très vraisemblable que d'autres facteurs susceptibles de retentir sur le fonctionnement intracellulaire (stéatose, acidose, carence potassique, entre autres) retentissent sur ce métabolisme, mais nous manquons de documents.

Par contre, les glycogénoses, quel qu'en soit le type, ne donnent jamais lieu à une galactosémie (89) et si, dans l'absence de glucose-6-Phosphatase (forme I de CORI), le galactose se montre dangereux et doit être écarté de tout apport alimentaire, c'est non pas parce qu'il est mal repris, mais bien au contraire parce que, très rapidement capté par la cellule hépatique,mais ne pouvant plus sortir comme glucose,il s'échappe sous forme d'acide lactique, créant alors une acidose et une uricémie redoutables (74).

Rappelons ici pour mémoire l'éyidence de l'épreuve intraveineuse au galactose (épreuve de SCHWARTZ) pour le diagnostic différentiel des différentes formes de glycogénose.

2.- RÔLE DE L'ALCOOL

Enfin, il nous semble nécessaire d'isoler l'alcool parmi les facteurs toxiques capables d'altérer la cellule hépatique et par conséquent de perturber le métabolisme du galactose.

STENTAM (132) a montré que l'administration de galactose, soit per os, soit par voie veineuse, intervenant après l'ingestion d'alcool à jeun, même en quantité minime (2 ml d'alcool pur suffisent) fait s'élever la galactosémie deux à trois fois plus haut que normalement.

SEGAL et BLAIR (124), faisant ingérer de l'alcool à des sujets, après administration de doses traceuses de galactose marqué par le C 14, montrent qu'il se produit une diminution du C^{14} O_2 expiré. Les mêmes auteurs utilisant du galactose marqué en C 14 montrent que l'alcool diminue indéniablement la quantité de C 14 O_2 expiré. Simultanément, l'excrétion urinaire de C 14 (donc de galactose) double.

In vitro, le même effet bloquant de l'alcool se retrouve lors de l'étude de la consommation de galactose par les hématies ou les biopsies hépatiques.

L'explication du bloc métabolique transitoire ainsi réalisé serait la suivante :

La transformation de l'alcool en aldéhyde puis en acétate s'accompagne d'une forte utilisation de D P N (N A D) qui se transforme en D P N H (N A D H), dont le taux hépatique se trouve ainsi doublé (73). Or, l'UDP-galactose-épimérase qui contrôle la transformation de l'UDP-galactose en UDP-glucose nécessite une bonne concentration en D P N (N A D).

La carence momentanée en D P N bloque donc le métabolisme du galactose et il en résulte une galactosémie transitoire. Ce même déficit en D P N a d'ailleurs simultanément pour résultat de bloquer la néoglycogenèse au niveau de la diphosphoglycéraldéhyde et d'entraîner une hypoglycémie.

Cette utilisation par le galactose et par l'alcool des mêmes coenzymes respiratoires, en l'occurrence le D P N, explique sans doute qu'au niveau du tubule rénal, le galactose ait les mêmes effets que l'alcool, provoquant, comme l'ont montré LINDEMANN et Coll., une excrétion urinaire de Magnesium, de Calcium et de Potassium, le mécanisme de transport de ces cations se trouvant bloqué momentanément par défaut de D P N (94).

CHAPITRE SIXIEME

LA GALACTOSEMIE CONGENITALE

Le métabolisme du galactose peut être perturbé en raison d'un déficit enzymatique congénital.

En principe, ce déficit peut porter sur l'un quelconque des chaînons enzymatiques.

L'existence d'un déficit en lactase donne lieu à l'intolérence congénitale au lactose, du nouveau-né et du nourrisson (51) : nous n'avons pas à y insister ici.

Chez l'Escherischia coli, on connaît l'absence de galactokinase. Elle a été à la base des remarquables travaux de MONOD et JACOB, mais on l'a rarement rencontrée chez l'homme (50).

Par contre, en pathologie humaine, on connaît bien depuis les travaux de KALCKAR (79) le déficit en galacto-transférase qui a donné la clé de la galactosémie congénitale, de cette affection qui, d'après les estimations de HANSEN et col. (54) toucherait un enfant sur 18.000 nouveau-nés.

Cette affection héréditaire, et particulièrement intéressante, est importante à bien connaître pour au moins trois raisons :

1. - La galactosémie constitue une des rares affections liées à un déficit enzymatique dont les conséquences effroyables sous l'angle cérébral peuvent être corrigées en partie, si on institue un traitement diététique précoce et, mieux encore quand on le peut, quand on traite la mère avant la naissance de l'enfant.

2. - Les porteurs hétérozygotes de la tare (il y en aurait dans la population 1 sur 134 individus) (121) peuvent être détectés par des épreuves assez simples, ce qui peut donner éventuellement lieu à une véritable prophylaxie.

3. - Si l'on compare le nombre de publications (32 parues en France depuis 1955), au chiffre théorique de galactosémiques que l'on devrait observer (1 sur 18.000 pour un total de 9.000.000 d'enfants, soit 500 galactosémiques au total, ou 50 galactosémiques par an), force est de constater que 90 % des cas nous échappent encore actuellement.

On peut cependant supposer, si les chiffres précédents sont exacts, ce qui est peut-être à revoir pour la France, que tous les cas ne sont pas publiés.

A.- H I S T O R I Q U E

Sir Archibald GARROD, le premier, en 1908, donna le nom de "inborn errors of metabolism" à certaines affections, à caractère familial, se manifestant très tôt dans la vie et dues à l'absence partielle ou totale d'un enzyme régissant une étape unique, déterminée, du métabolisme. (49)

VON REUSS, la même année, rapportait l'histoire d'un enfant de huit mois ayant une cirrhose du foie, un retard de développement et une galactosurie. La modification du régime alimentaire fit disparaître la galactosurie. L'enfant mourut cependant. L'autopsie montra une cirrhose. (142)

Est-ce là, a posteriori, le premier cas de galactosémie ? Il ne s'agit en réalité que d'une probabilité.

Les cas de GOPPERT, en 1917, touchant trois sujets d'une même famille sont beaucoup plus évocateurs et soulignent, en outre, le caractère familial de la maladie.

Ce n'est que vers 1934 et surtout à partir de 1951 que le nombre des publications devient important.

En 1955, BERNHEIM et Coll. (5) rapportaient au Congrès des Pédiatres de langue française de MARSEILLE 93 cas retrouvés dans la littérature.

Depuis, les observations se multiplient dans le monde entier. Pour la France, nous avons pu rassembler 32 cas, dont un cas récent personnel non encore publié.

Il nous a paru intéressant de donner, dans les pages suivantes, les principales caractéristiques de chacun des cas publiés, dans l'ordre chronologique des publications.

TABLEAU N°5 - PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES CAS DE GALACTOSEMIE CONGENITALE publiés en France

Références	Nom, Date de naissance. Age auquel le traitement a été appliqué.	Signes Cliniques	Evolution	Caractères Particuliers
Arch.Fr.Pédiatrie 1953 - X - 36 La Galactosémie MARIS L. et WALCKE J. (97)	Ludo L ... né le 13-6-51 3 semaines.	Hypotrophie Anorexie Vomissements Fièvre Ictère intense Hépatomégalie	Traitée Favorable Disparition des signes cliniques	
Pédiatrie 1954 - IX - 813 Un cas de galactosémie du nourrisson. JEUNE M., CHARRAT A. et LOAEC Y. (77)	Jean-Claude S. né le 15-2-54 40 jours	Vomissements Ictère prolongé OEdèmes Hépatomégalie Circulation collatérale Ascite Cataracte bilatérale.	Traitée Défavorable Troubles dyspeptiques Syndrome infect. Décès à 2 mois et 10 jours.	Deux frères aînés morts à 15 jours et 4 mois, avec ictère et gros foie.

C.R. des IIèmes Journées N.A. de Pédiatrie. TUNIS 24 et 25 Avril 1964, p.289 Notes sur les mélituries de l'Enfance, UZAN M. et UZAN L. (137)	X ... né en 1946 4 ans	Hypotrophie Hépatomégalie Cataracte bilatérale Pas de retard psycho-moteur	Traitée Prise de poids Disparition de l'hépatomégalie Opéré de la cataracte	Parents cousins germains Pas de retard psycho-moteur.
Journal de Génétique humaine 1955 - 4 - 1. La Galactosémie FLURY M. et BERGER H. (44)	Reinhold R. (date de naissance inconnue) 4 semaines	Hypotrophie Vomissements Syndrome infectieux Ictère prolongé modéré. Hépatomégalie Opacités cristalliennes.	Traitée Favorable Disparition des signes cliniques	Parents consanguins Développement d'un syndrome de Lighwood-Albright, avec énormes calculs rénaux; nette diminution du volume des calculs après traitement
Arch. Fr.Pédiatr. 1955 - XII.958 Formes tardives atténuées de galactosémie chez deux frères DURAND P. et SENACH F. (39)	1.- P.G.M. né le 28.8.46 7 ans 2.- L.M. né le 8-10-40 13 ans	Hypotrophie Hépatomégalie Cataracte découverte à 3 ans Hypotrophie - Hépatomégalie.Opéré de la cataracte à 8 ans		Aucun trouble digestif dans l'enfance. Pas d'ictère prolongé. Pas de retard psycho-moteur d°
Presse Médicale 1956 - 64.1467 Diabète galactosique. CLEMENT R.COMBES-[illegible]	Pierre Ch. né le 1[illegible].56 39 jours	Hypotrophie.Vomissements.Ictère prolongé modéré. Hépatosplénomégalie.Synd. hémorragique	Traitée Favorable	Méningite au cours du traitement,considérée comme infection intercurrente.Un frère ainé mort à 6 j.avec ictère, gros foie (Dg d'ictère hémorragique.)

Arch.Fr.Pédiatrie 1957 - XIV - 724 1° Observation algérienne de galactosémie congénitale GILLOT P., SCHAEFER J.C. et DABANT J.C. (50)	Rabah Ch. né le 15-8-56	Hypotrophie.Microcéphalie.Vomissements. Ictère prolongé intense.Hémorragie intestinale au 3° j.Hépato splénomégalie.Syndr. hémorragique.Anomalies cristalliniennes.	Non traitée. Difficulté de faire accepter le sevrage par la mère.Décès à 3 m. et 10 j.après test de surcharge au galactose.	Suspicion d'hépatite toxoplasmique (Rétinite pigmentaire et calcifications intra-crâniennes).
Arch.Fr.Pédiatrie 1957 - XIV - 100 Un cas de galactosémie chez un nourrisson de 2 mois RODIER P. (113)	Maryse G. née le 18-9-55 1955 3 mois	Hypotrophie.Torpeur Vomissements.Légère hépatomégalie au début, qui augmente rapidement. Circulation collatérale. Pas d'ictère.	Traitée Favorable	Pas d'ictère Installation des troubles seulement à l'âge de deux mois.
Annales Pédiatrie Sem. Hop.Paris. 1957-34-1499 Galactosémie MARIE J., ROYER P. LESTRADET H., ELIACHAR E. et RAPPOPORT R. (96)	Michel G. né le 23-3-52 4 mois	Ictère augmentant progressivement.Hépatomégalie.Syndrome infectieux.Granulat. cristalliniennes diffuses	Traitée Favorable	1 soeur et 1 frère aînés décédés à 5 et 3 mois, avec ictère et gros foie Parents consanguins. Traitée au début comme un diabète sucré.

Annales Pédiatrie Sem. Hôp.Paris. 1957-34-1499 Galactosémie MARIE J., ROYER P. LESTRADET H., ELIACHAR E. et RAPPOPORT R. (96) (suite)	Jean-Pierre B. né le 27-3-37 4 ans	Vomissements Anorexie Hépatomégalie Retard psycho-moteur	à 4 ans : Traitée Foie normal.Persist. du retard psycho - moteur.Cataracte bilatérale. à 20 ans : morphologie normale.Cataracte bilatérale. Niveau mental de 5 ans et 8 mois.	Traitée longtemps comme une néphropathie chronique du nourrisson en raison de la meliturie et de l'albuminurie,les sucres réducteurs n'avaient pas pu être différenciés
Pédiatrie 1958 - XIII - 98 - Diabète galactosique suivi depuis deux ans. FOURNIER,A.,PAULI A. et BAYARD,M. (45)	Philippe C. né le 18-9-54 1 mois	Hypotrophie Ictère persistant Hépatomégalie Cataracte lamellaire bilatérale	Traitée Favorable	Absence de troubles digestifs
Annales Pédiatrie 1959-35-1442 Galactosémie du nourrisson. CALDERA R., PRINGUET G., PAGOT Th., ROSSIER A. (16)	Martine L. née le 16-6-58 25 jours	Vomissements. Diarrhée . Ictère intense prolongé. Hépato-splénomégalie Anémie. Opacités cristalliniennes	Traitée Favorable	Soeur aînée de Didier L. Cas publié dans Toulouse-Médical 1962 - 63 - 6. par MOULEDOUS P.

Annales Pédiatrie 1959-35-2107 Une observation de galactosémie congénitale. JOSEPH R., RIBIERRE M., JOB J.C., NEZELOF Ch., GIRAULT M. et GALLIBERT F. (78)	Bernard F. né le 23-5-57 2 mois	Anorexie. Ictère augmentant progressivement. Hépatomégalie. Ascite. Circulation collatérale. OEdèmes des M.I. et du scrotum. Opacités cristalliniennes.	Traitée Favorable	Un frère aîné mort à 12 jours présentant ictère et syndrome hémorragique
Pédiatrie 1959-XIV.63 Galactosémie. Décès malgré la suppression du galactose de l'alimentation MONNET P., LARBRE, F., COTTE J. et TISSOT A. (102)	Philippe M. 18 jours né le 16-9-57	Vomissements Ictère prolongé Hépatomégalie Splénomégalie	Traitée Défavorable Intolérance digestive. Mort à 1 mois ½.	
3 Pédiatrie 1959-XIV-887 Forme sévère néonatale. BERNHEIM M., JOSSERAND P., FRAN-	Michel M. né le 29-7-58 50 jours	Vomissements. Ictère prolongé intense. Hépatomégalie. Circul. collatérale. Opacités cristalliniennes bil. Retard psycho-moteur	Traitée Favorable sauf pour le développement psychomoteur.	Retard psycho-moteur non modifié, mais le régime strict continu n'a été appliqué qu'à 3 mois ½.

Pédiatrie 1959 - XIV - 67 Galactosémie - Survie JEUNE, M., CARRON, R., COTTE J. et DUC, H. (76)	Jean-Louis B. né le 12-6-57 1 mois	Anorexie Vomissements Hypotrophie	Traitée Favorable	Absence d'ictère
Arch. Fr. Pédiatrie 1959 - XVI. 158 VAN GEFFEL R., DEVRIENDT A., DUSTIN J.P., VIS H. et LOEB H. (138)	Godelieve S.	Vomissements. Anorexie Ictère prolongé. Hépatomégalie. Ascite. Cataracte bilatérale	Non traitée Mort à 6 semaines (Infection respiratoire)	Un frère et une soeur aînés morts à 9 jours et 15 mois avec ictère et gros foie Dg erroné de maladie de Toni-Debré-Fanconi avait été porté Mère traitée pendant la grossesse. Mis au régime strict dès la naissance en raison antédédents familiaux.
	Guido S. (frère du précédent)	Pas de signes cliniques	Traitée Favorable	
	Walter M. (5 jours)	Anorexie. Vomissements. Ictère intense	Traitée Favorable	
	Françoise A.	Vomissements Ictère intense Hépatomégalie	Traitée Favorable	

Pédiatrie 1960 - XV.35 Forme latente de galactosémie chez un nourrisson avec défaut d'acidification urinaire. MONNET P.et Coll. (101)	Robert R. né le 11/12/57 13 mois	Hypotrophie Retard psycho-moteur Foie normal	Traitée Favorable	Une sœur de 5 ans présentant des tests de tolérance au galactose perturbés. pH urinaire - 9 Troubles d'acidification urinaire. Pas d'acidose sanguine.
Arch. Franç.Pédiat. 1961 - XVIII - 827 Galactosémie : dépistage précoce d'un cas. FRIEDRICH E., ADAM H.et ROUPERT G. (47)	Marie-Elisabeth HIP ... née le 24-9-60 15 jours	Absence de prise de poids. Vomissements.Ictère au 9ème jour. Hépatomégalie	Traitée Favorable	Un frère aîné prématuré, mort à 24 heures de vie.
Pédiatrie 1961 - XIV.620 Deux cas de galactosémie.Evolution favorable. ROGET J., BEAUDOING A., et GILBERT Y. (114)	1.- Christian CH. date de naiss. inconnue 5 mois 2.- Christine CL. date naissance inconnue 12 jours	Hypotrophie.Vomissements.Hépatomégalie Signes modérés Vomissements.Diarrhée Hématomégalie.Circulat.collatérale . Signes infectieux	Traitée Favorable Traitée Favorable	 Régression très lente des signes cliniques. Evolution parsemée d'accidents infectieux

Pédiatrie 1961 1961 - XVI - 85 Anasarque d'évolution foetale chez un nouveau-né. D'OELNITZ M., ROVINSKI, J. et MELIS R. (108)	J.Christophe D. né le 12-4-60 1 mois	Hypotrophie Ictère du 4° au 16°j Hépatomégalie.Ascite Circul.collatérale OEdèmes importants du visage et des membres inférieurs . Anémie.	Traitée Mort à 1 mois ½ de collapsus brutal.	1 frère décédé à 10 ans d'une maladie d'Osler 1 frère mort à la naissance d'une crise de cyanose.
Toulouse Médical 1962 - 63 - 6. La Galactosémie du nourrisson MOULEDOUS P. (103)	Didier L. 1 mois	Hypotrophie Ictère prolongé intense. Hépato-splénomégalie		Colibacillose sous traitement avec signes de déshydratation. Frère de Martine L. (cas publié dans Ann.Pédiatrie par CALDERA & Coll.1959)
Thèse de Paris 1964 N° 750 WILGOWICZ P. (148)	1.- Christine L née le 15-10-60 9 mois	Ictère du 4° au 8°j. puis croissance normale jusqu'à 3 mois. Hypotrophie.Hépato - mégalie. Retard psycho-moteur.	Traitée Amélioration des signes cliniques à l'exception du retard psycho - moteur	En cours d'évolution, apparition de signes pyramidaux : tremblement hypertonie,qui ont re - gressé progressivement. Persistance du retard psycho-moteur.
	2.- Anita L. née le 4-7-60 8 mois	Vomissements.Anorexie.Hépat: splénomégalie.OEdèmes.Cataracte bilatérale. Retard psycho-moteur	Traitée. Opérée de la cataracte.Régression des sig. cliniques à l'exc. retard psycho-moteur.Syncope brutale après synd.	Parents consanguins A l'autopsie,outre cirrhose,hémorragies surrénaliennes bilatérales.1 frère mort à 12 j.dans circonstances mal connues.

Thèse Paris 1964 N° 759 WILGOWICZ P. (148) - suite -	3.- Nadia L. née le 29-11-62 (à la naissance)	Légère hépatomégalie	Traitée Favorable	Soeur de l'enfant Anita L. Mère traitée pendant la grossesse.
	4.- Christian R. né le 27-8-62 2 mois	Hypotrophie. Vomissements. Ictère prolongé. Hépatomégalie Cataracte bilatérale	Traitée, mais persistance du retard psychomoteur. Cataracte non aggravée mais pas de régression. Ostéoporose diffuse en cours de traitement.	Traitée pendant 1 mois ½ pour hépatite infectieuse. 1 soeur décédée à 14 jours dans un tableau de déshydratation mal précisé.
Observation Personnelle	Christine SEG. 3 semaines	Hypotrophie. Vomissements. Ictère prolongé. Hépatomégalie.	Traitée. Evolution favorable.	

Dans tous les cas existaient : - une galactosurie (en dehors des 2 cas traités à la naissance),
- des tests de surcharge au galactose perturbés.

B.- OBSERVATION PERSONNELLE

Christine S..., née le 20 octobre 1963, est admise à l'Hôpital Saint-Louis, dans le service du Dr GRENET, le 12 novembre 1963, à l'âge de 20 jours pour :

ICTERE
ETAT INFECTIEUX

La grossesse a été normale, sans incident pathologique notable. L'accouchement s'est fait à terme. Premier cri immédiat.

Poids de naissance : 2 Kgs 800 Taille : 47 cm P.C. 33 cm5

Alimentation :

- à la naissance , Lait Guigoz demi-écrémé
- au quatrième jour, Prodiéton
- au douzième jour, Végélact A

ANTECEDENTS FAMILIAUX :Aucun incident pathologique d'ordre familial.

- La mère est alors âgée de 27 ans, Poids 55 Kgs. Taille 1m,58
- Le père est âgé de 38 ans, Poids 68 Kgs. Taille 1m,71
- Une soeur, Caroline, née le 12 décembre 1961, accouchement à terme. Poids de naissance : 2 Kgs.100 Pèse à 3 ans 15 Kgs. et mesure 96 cm. N'a jamais présenté d'ictère ni de troubles digestifs. Son développement psycho-moteur est normal.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- L'ICTERE cutanéo-muqueux est intense dès le troisième jour de la vie avec urines foncées. Il s'atténue au huitième jour, sans disparaître totalement.

- Des VOMISSEMENTS brunâtres apparaissent précocément. Ils persistent bien qu'irréguliers et peu abondants et sont la cause de plusieurs changements de lait.

- LES SELLES liquides, au nombre de 5 à 6 par jour, deviennent plus nombreuses à la deuxième semaine.

- Le POIDS ne cesse de décroître :
  2 Kgs. 630 au troisième jour
  2 Kgs. 580 à la fin de la première semaine
  2 Kgs. 500 à la fin de la deuxième semaine

- Enfin, les SIGNES INFECTIEUX apparaissent au dix-neuvième jour, le 11 novembre 1963

Il faut décider de l'hospitalisation qui a lieu le 12 novembre 1963.

A L'ENTREE :

L'enfant a alors 20 jours

Poids : 2 Kgs. 280, soit 470 grammes de moins qu'à la naissance

Taille : 47 cm

Le régime comporte 7 repas de 70 grammes de Vegelact A. (+)

(+) Composition du Vegelact A. pour 100 gr. : Farines dextrino-maltosées de soja non déshuilé 24 g. - Céréales 22,46g. Germes 1,50g. - Levure 1,70g. - Lait sec écrémé 15 g. Sel 0,65 g. - Carbonate de chaux 0,65g. - Sucre 34 g. Vanilline 0,04 g.

A L'EXAMEN :

- HYPOTROPHIE - Aspect chétif.

- L'ICTERE est franc. Les urines sont troubles et foncées.

- L'HEPATOMEGALIE est nette : le foie ferme, augmenté globalement de volume, déborde de deux travers de doigt le rebord costal.

  La rate n'est pas perçue.

- LES SIGNES INFECTIEUX :

  . deux petites pustules purulentes au troisième doigt gauche,
  . un orgelet à l'oeil droit,
  . un abcès de la région sacrée,
  . des lésions érythémateuses et de pyodermite de la région fessière,
  . un muguet buccal,
  . une otite bilatérale à l'examen O.R.L. et qui nécessite une double paracentèse.

  Des prélèvements de pus sont effectués et la recherche de germes met en évidence :

  - dans la gorge : un Bacille de Friedlander
    un Bacille pyocyanique
    un Staphylocoque pathogène
  - dans les oreilles :
    un Escherichia Coli
  - au niveau du doigt :
    un Staphylocoque pathogène.

La palpation et l'auscultation pulmonaire et cardiaque sont normales.

La fontanelle est souple, les réflexes archaïques sont normaux.

SIGNES NEGATIFS :

- Absence d'ascite et de circulation collatérale,
- Pas d'oedèmes.

Des examens complémentaires montrent :

- une numération globulaire comptant 4.800.000 G.R.
  27.400 leucocytes
  dont 70 % de polynucléaires neutrophiles
- une absence d'incompatibilité sanguine (enfant et mère O Rh.+)
- dans le liquide céphalo-rachidien :
  7 éléments/mm3
  0,30 g. d'albumine
  127 mEq de Cl^-
  0,80 g. de sucre
- une coproculture met en évidence :
  Proteus Mirabilis
  Bacille Pyocyanique

Mais la DECOUVERTE D'UNE MELITURIE, par le Clino-réactif-Glucose,
D'UNE ALBUMINURIE,

le fait qu'il ne s'agit pas de glucose (pas de réaction sur le papier réactif contenant la glucose-oxydase),

font évoquer le diagnostic de GALACTOSEMIE CONGENITALE et les examens complémentaires pour le prouver sont aussitôt mis en route :

1.- Dans les URINES : Glucose 0
Galactose 21,50 gr./l. (Identification par osazones).
La chromatographie des sucres met en évidence:
- la présence de galactose
  lactose
  traces de glucose

2.- Dans le SANG :
- Sucre total : 1,25 gr./l.
- Glucose vrai : 0,50 gr./l.
  (dosage à la glucose-oxydase)

Le Professeur HERS, à Louvain, à qui est confiée la recherche de l'activité de la galacto-transférase conclut le 6 décembre 1963 :

"Les globules rouges de la petite S... n'oxydent pas le galactose. Cette enfant doit donc être considérée comme Galactosémique".

Les examens hépatiques montrent :

- une bilirubinémie totale à 67 mg/l.
- des transaminases S.G.P.T. à 78 U. Frankel (N. chez le nourrisson de 15 à 30 jours : de 4 à 32 U.)
- à l'examen hémostatique : un allongement du temps de QUICK
  un déficit en facteur II, V et VII
  un taux de prothrombine à 37,50 %

Les bilans électrolytiques s'établissent ainsi :

Sang		Urines	
Protides	60 g./l.	Protides	0,10 g./l.
Na	126 mEq./l.	Na	25 mEq./l.
K	4,9 mEq./l.		
Cl^-	non fait	Chlorures	30 mEq./l.
CO_3H^-	14 mEq./l.		
Urée	0,40 g./l.	Urée	6,25 g./l.
pH	normal	pH	6,2

Une hyperamino-acidurie est retrouvée ; 8 acides aminés sont identifiés :

Ac. Aspartique
Ac. Glutamique
Sérine
Glycine
Lysine
Thréonine
Alanine
Glutamine

Examen Ophtalmologique :

Milieux clairs
Pas d'opacités cristalliniennes
Fonds d'yeux normaux

E.E.G. : Tracé normal

Radiographies du squelette : normales

Devant la certitude du diagnostic, il n'a pas été jugé utile de pratiquer une ponction-biopsie hépatique.

- A l'entrée, on établit un régime de 8 x 60 gr. de carottes par jour, plus 10 % de Protiéton.

- Mais le 16 Novembre, dès que le diagnostic de Galactosémie Congénitale est supposé, et avant d'attendre le résultat sde la chromatographie des sucres urinaires, on prescrit un régime sans lait :

8 repas de 40 gr. de Vegelact B (+)

que l'on porte, trois jours plus tard, à 10 repas de 40 gr. avec addition d'huile et de protéines à deux repas.

- Par ailleurs, suivant l'antibiogramme, on prescrit :

Colimycine I.M. ..... 300.000 U./jour
Flabelline I.M. 0,50g/jour

On assiste à une transformation de l'état de l'enfant.

- Le 18 Novembre, c'est-à-dire 48 heures après le début du régime sans lait, les selles sont normales ; il n'existe plus que de simples rejets alimentaires.

(+) - Composition du Vegelact B, pour 100 grammes : Farines dextrino-maltosées, soja 230,50 g., blé 23,55 g. - Germes de blé 1,80 g. - Riz 3,70 g. - Avoine 1,80 g. - Levure 2 g. - Sel 0,80 g. - Carbonate de chaux 0,80 g. - Vanilline 0,05 g.- Sucre 35 g.

La protéinurie a disparu ;

Il n'y a plus que des traces de sucre dans les urines ;

Les sucres totaux dans le sang sont à 0,60 g/l.,
dont 0,53 g./l. de glucose.

- Le 23 Novembre, cependant, au sixième jour de ce régime, survient un épisode d'oligo - anurie.

La prise de poids est considérable (325 grammes en six jours); il existe des oedèmes importants : bouffissure du visage, infiltration de l'abdomen et des membres inférieurs.

L'urémie est à 1 g.20/l. ;

La glycémie à 0,60 g./l.

Bilan électrolytique :

Sang :	Na	118 mEq./l.	Urines :	Na	8,3 mEq./l.
	K	8 mEq./l.	(quel-	K	5 mEq./l.
	Cl^-	89 mEq./l.	ques cc)	Chlorures ...	3 mEq./l.
	$CO3H^-$	20 mEq./l.		Protides	0,10 g./l.
	Corps cétoniques ...	0		Corps cétoniques	0
				Urée	0,65 g./l.

Le culot urinaire contient de nombreuses hématies, des cylindres granuleux et quelques leucocytes altérés.

Cet épisode inquiétant, sur lequel nous revieddrons, cède heureusement et de façon rapide coïncidant avec un traitement par :

- Mercaptomérine I.M. 1/8 cc le 23 Novembre
- Diurilix : 1/4 de comprimé per os, les 23 et 24 Novembre
- B.A.L. 1060 : 200 mg I.M. pendant neuf jours.

Pendant 48 heures, l'enfant reçoit 250 cc de sérum glucosé/jour sans autre alimentation.

Puis l'alimentation à base de Vegelact B est recommencée : 3 repas de 50 gr. de sérum glucosé, plus 10 % de Vegelact B.

Les vomissements ont repris, mais la mise en position verticale aide à leur disparition.

- Le 28 novembre, le taux d'urée dans le sang revient à la normale : 0,25 g./l.

L'hyperaminoacidurie persiste encore ; 9 acides aminés sont identifiés :

Ac. Aspartique
Ac. Glutamique
Sérine
Glycine
Thréonine
Alanine
Glutamine
Valine
Méthionine

- Le 7 décembre, le régime est constitué de 8 repas de 60 grammes de Vegelact B, plus Hyperprotidine.

On note encore 2 à 3 rejets par jour ; les selles sont quasi-normales.

- Le 13 décembre, on ajoute à chaque biberon 10 gr. de viande mixée ; le 12 décembre 30 grammes de viande.

- Le 21 décembre, on passe à 8 biberons de 70 gr. de Vegelact B, plus 30 gr. de viande.

- Du 6 au 27 décembre, on note une légère anémie allant de 3.100.000 à 3.720.000 globules rouges ; trois transfusions de 30cc de sang chacune sont pratiquées à quelques jours d'intervalle.

Progressivement, les foyers infectieux ont disparu.
La courbe de poids est régulièrement ascendante.

- Le 28 décembre, le poids est à 2 Kgs.700 (prise de poids : 400 gr. en un mois) quand survient un épisode de diarrhée profuse, avec clocher fébrile à 40, déshydratation importante et aggravation rapide de l'état général. Une coproculture met en évidence un Colibacille pathogène. L'enfant doit être perfusée.

  La situation est rétablie en quelques jours. On fait très progressivement la transition de 8 biberons de 50 grammes de bouillie de carottes au Vegelact B.

- L'hospitalisation prend fin le 9 janvier 1964.

  A la sortie : Poids 2 Kgs 600
  Etat général bon
  Foie toujours perceptible sous le rebord costal mais diminué de volume.
  Le développement psycho-moteur semble normal.

  Alimentation : 8 repas de 75 gr. de bouillie de carottes, plus 10 % de Vegelact B.

- Notre petite malade fait d'abord un séjour de 3 mois en pouponnière ; sa croissance pondérale est très lente.

  Elle est ensuite suivie régulièrement en consultation :

- Le 8 avril 1964, poids 3 Kgs 700
  Bon éveil psychomoteur
  Régime Vegelact B plus viande mixée
  Pas de méliturie

- Le 24 avril 1964, à 6 mois :
  poids 3 Kgs 900
  Le foie n'est plus perçu
  Développement psycho-moteur satisfaisant.
  Rejets alimentaires fréquents
  Pas de méliturie

- Le 26 juin 1964 : poids 4 Kgs 700
  Bon comportement psycho-moteur
  Est à quatre repas
  Vomit encore, mais de façon moins régulière
  Un examen ophtalmologique est pratiqué :
  cristallins normaux
  papilles normales
  Pas de méliturie

- Le 18 novembre 1964, à 13 mois, poids 7 Kgs, 650
  se tient seule debout ; c'est une belle enfant.
  Ne vomit plus
  Pas de méliturie

- Le 4 juin 1965, à 19 mois, poi[illegible] 8 Kgs 500, taille 74 cm.
  Bon développement psycho-moteur, enfant vive et éveillée.
  A marché à 14 mois
  Pas de méliturie.

- Le 3 décembre 1965, à 25 mois, poids 9 Kgs 750, taille 80 cm,5
  Est très éveillée, parle très mal, mais arrive parfaitement à se faire comprendre ; obéit très correctement aux ordres donnés.
  A un examen d'urines pratiqué le jour même, on note :
  l'absence de sucre
  un taux de calcium normal
  un pH normal

  Depuis sa sortie de l'hôpital, l'enfant n'a d'ailleurs jamais présenté de méliturie.

EXAMEN DES PARENTS

1. - le père, sans présenter d'intolérance manifeste au lait et aux produits laitiers, a toujours refusé d'en consommer.

2. - la mère boit normalement du lait et consomme des produits laitiers.
Pendant sa grossesse, elle n'a pas modifié son alimentation et avoue s'être laissée aller volontiers à boire de l'alcool, au cours de nombreuses réunions familiales.

3. - la soeur boit du lait normalement.
Les parents se sont refusé à la soumettre à des épreuves biologiques.

EXAMENS DE LABORATOIRE

a. - Epreuve de Galactosémie provoquée per os (40 gr. de galactose à jeun).

Les tests pratiqués chez les parents et les deux grand-mères de l'enfant montrent, de façon presque identique pour les quatre sujets, une flèche de galactosémie à 1 gramme, qui se situe entre ½ heure et 1 heure après l'ingestion de galactose (Fig. 6).

Les courbes tracées en grisaille correspondent à des moyennes rapportées pa DONNELL et Coll.(30) pour des témoins normaux, après des tests oraux de charge en galactose chez deux groupes d'adultes femmes et hommes.

Chez quatre individus étudiés dans nos laboratoires à titre de témoins, les chiffres de galactosémie obtenus entraient dans les moyennes indiquées par Donnel.

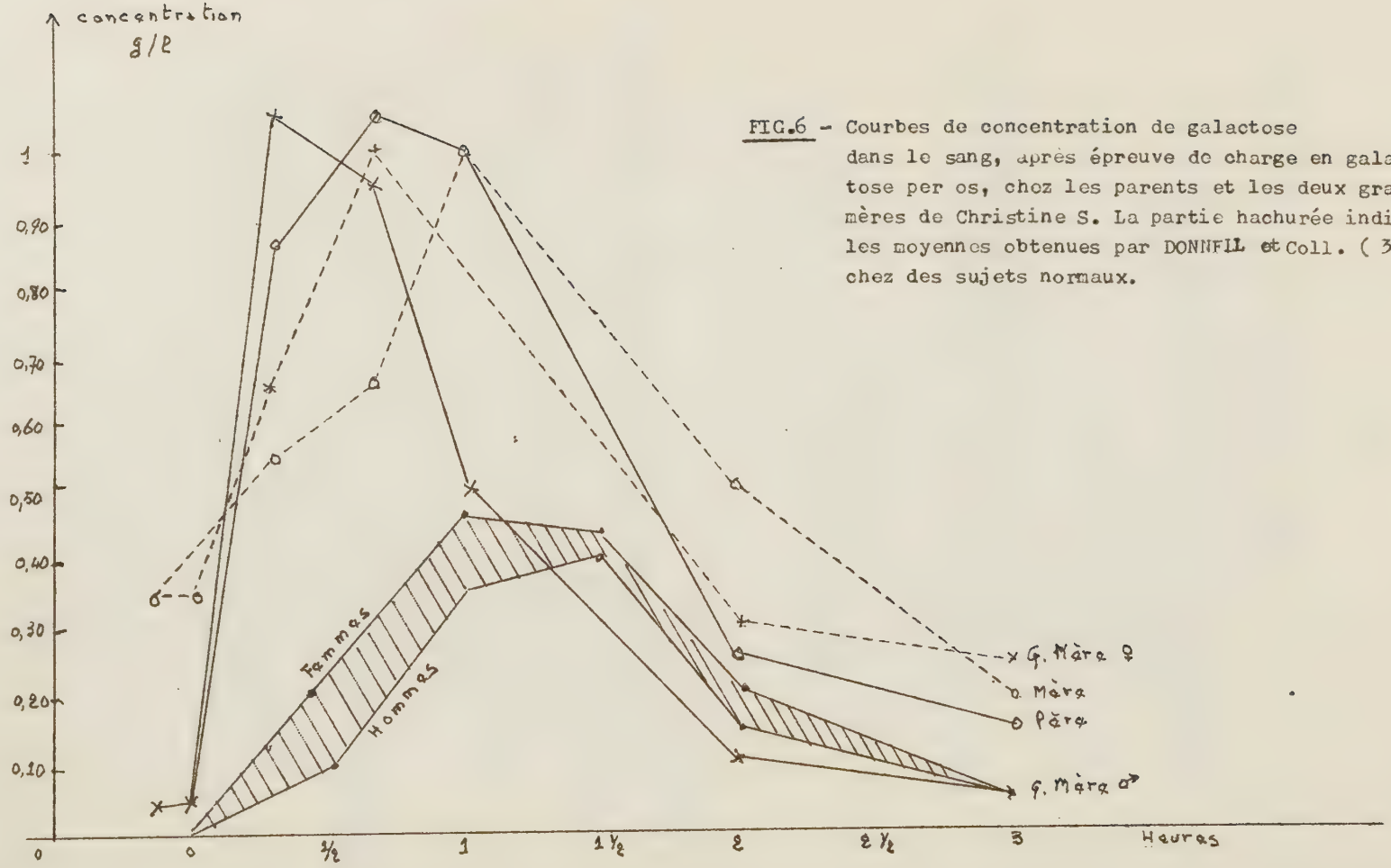


FIG.6 - Courbes de concentration de galactose dans le sang, après épreuve de charge en galactose per os, chez les parents et les deux grand-mères de Christine S. La partie hachurée indique les moyennes obtenues par DONNFIL et Coll. (30) chez des sujets normaux.

b. - Epreuve de surcharge en Galactose par voie veineuse (1gr./Kg.)

- Chez le père, après un pic important à la cinquième minute (3,32 gr.) le galactose est lentement éliminé. Il en demeure encore dans le sang deux heures après l'injection.

- Chez la mère, après un pic encore plus élevé à la cinquième minute (4,35 gr.) le galactose disparaît suivant une courbe parallèle à celle du père.

La même quantité de galactose sanguin est retrouvée chez les deux parents deux heures après l'injection.

Les courbes semi-logarithmiques de disparition sont superposables et le temps de demi-vie (t ½) se trouve être respectivement de :

39 minutes chez le père
Coefficient d'utilisation : 1,78

37 minutes chez la mère
Coefficient d'utilisation : 1,90

Ainsi se trouvent confirmés les résultats obtenus par les tests effectués par voie orale, les coefficients d'utilisation se trouvant diminués de façon considérable par rapport à des témoins normaux.

c. - Dosage de la Galactose-1-P-Uridyl-transférase dans les Globules rouges en date du 8 février 1964.
(Laboratoire du Pr. Schapira).

Père 5, 2 U./g Hb

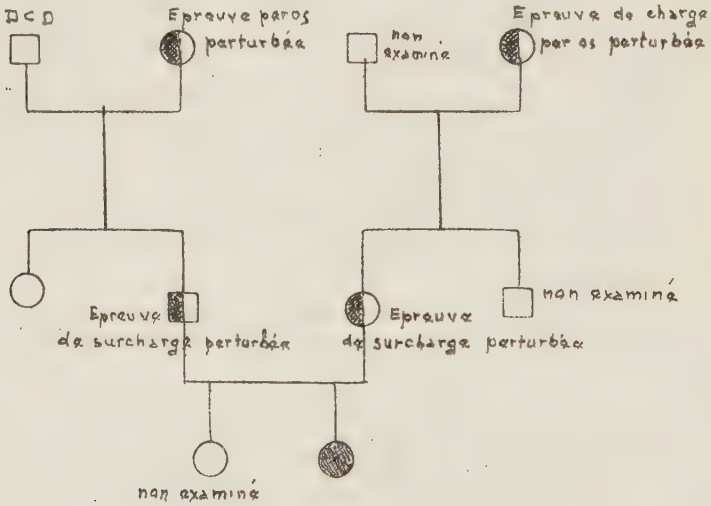
Mère 4, 0 U./g Hb

(Normale entre 3 et 9 U.).

AU TOTAL,

on peut conclure que, si les chiffres de dosage de la galacto-transférase sont situés dans les parties basses des limites de la normale, les épreuves biologiques semblent prouver de façon notte des anomalies caractéristiques et font pencher la balance en faveur d'un hétérozygotisme chez les deux parents.

L'arbre généalogique suivant peut être établi :



CONCLUSION DE L'OBSERVATION

Détection au vingt-quatrième jour de la vie d'une galactosémie avec ictère et gros foie, signes infectieux, sans cataracte.

L'identification du trouble métabolique a été faite par les osazones et par le dosage de l'activité de la galacto-transférase dans les globules rouges de notre malade par le Professeur Hers.

Au point de vue génétique : réponse anormale des deux parents aux tests de surcharge en Galactose, tant par voie orale que par voie veineuse, mais le dosage de la Galacto-transférase dans les globules rouges par les Laboratoire du Pr . Schapira donnent des chiffres situés dans les limites de la normale.

Le diagnostic précoce et le traitement rapidement établi ont permis d'obtenir des résultats satisfaisants.

Plusieurs problèmes méritent d'être soulignés dans cette observation:

1. - la difficulté d'élevage de l'enfant : la prise de poids a été très faible les premiers mois,

2. - la prise de poids excessive apparue 6 jours après le début du régime sans galactose et l'oligo-anurie ayant persisté 48 heures. Nous en discuterons plus loin.

3. - le développement psycho-moteur tout à fait normal de cette enfant qui a été traitée tôt et avec beaucoup d'attention, dès que le diagnostic a été supposé.

4. - l'étude des parents qui, bien qu'elle ait montré un taux sensiblement normal de galacto-transférase dans le sang, a cependant mis en évidence des tests de tolérance au galactose nettement perturbés, qui permettent de les classer dans le groupe des hétérozygotes.

C.- ETUDE ANALYTIQUE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Le bloc enzymatique, entraînant une accumulation de galactose-I-Phosphate dans toutes les cellules de l'organisme va avoir pour conséquence de perturber (nous essayerons d'en comprendre la raison au chapitre de la physiopathologie), le métabolisme énergétique et plastique de tous les organes.

Cette perturbation sera variable et dépendra :

- de l'importance, non pas du déficit en galactotransférase qui est toujours total, mais de la qualité de la voie de suppléance "pyrophosphorylase",

- de l'intensité et de la prolongation de l'apport de galactose.

Tous les tissus et tous les organes peuvent manifester leur souffrance.

I.- SYSTÈME DIGESTIF

Il existe la plupart du temps de l'anorexie, des vomissements, des diarrhées, rebelles à toute thérapeutique et qui entraînent rapidement un retard pondéral et staturel.

- Foie :

  . l'ictère est presque toujours constant et d'apparition précoce, ictère à bilirubine libre, apparaissant entre le quatrième et le dixième jour, et ne s'atténuant pas, semblant prolonger l'ictère physiologique. Il ne s'accompagne d'aucun signe d'hémolyse.

  . l'hépatomégalie est constante. Le foie augmente progressivement de volume, dépassant parfois l'ombilic, évoquant quelquefois une tumeur. Il prend très vite une consistance cirrhotique.

Vers le deuxième-troisième mois, on note souvent une splénomégalie, une circulation collatérale, voire une ascite et des oedèmes des membres inférieurs.

Le déficit fonctionnel est rapidement très marqué, et concerne notamment la synthèse des protéines de la coagulation : le déficit du complexe prothrombique est toujours important et durable, d'où la fréquence des tendances hémorragiques cutanées ou muqueuses. L'altération hépatique peut d'autre part retentir sur le métabolisme des acides aminés, entraînant une hyperaminoacidurie.

Enfin, c'est à l'inhibition de la néoglycogénèse et non à une sécrétion d'insuline excessive qu'il faut rattacher les hypoglycémies, qui surviennent lors de l'administration de galactose. Les dosages d'insulinémie ont montré en effet que le taux de celle-ci était très bas au moment des hypoglycémies.

A l'examen anatomique on trouve un foie cirrhotique (81-134).

A côté des lésions habituelles de stéatose et de fibrose annulaire, on constate des lésions cellulaires à type de clarification cytoplasmique et de nécrose (4).

L'évolution heureusement peut être réversible JOSEPH et coll. (78), à l'occasion d'une observation où des ponctions biopsiques ont pu être répétées à 4 reprises, constatent :

- deux mois après la suppression du galactose, la permanence des altérations cellulaires (clarification généralisée) et une fibrose non inflammatoire du tissu interstitiel pénétrant dans les lobules hépatiques.

- cinq mois après le début du traitement, la fibrose des espaces-porte est sensiblement la même, mais les cellules hépatiques ont repris un aspect à peu près normal.

- neuf mois après, on note une surcharge cellulaire en glycogène (mais l'enfant avait un traitement cortisonique).

- enfin quatorze mois après le début du traitement, l'étude histologique montre une amélioration très manifeste de la sclérose et de l'état des cellules hépatiques qui sont alors tout à fait normales.

Chez notre petite malade, vomissements et diarrhée existaient depuis la naissance.

Les changements de lait n'avaient apporté aucune amélioration.

L'ictère était apparu au troisième jour ; bien qu'ayant diminué d'intensité, il persistait encore au vingt-quatrième jour.

Le foie débordait de deux travers de doigt.

2.- CRISTALLIN

Une cataracte se développe habituellement dès les premières semaines (elle peut même exister à la naissance), elle est toujours bilatérale. Elle a une très grande valeur d'orientation diagnostique mais elle n'apparaît que dans les formes sévères. Au début, il s'agit d'une lésion uniquement capsulaire (cataracte lamellaire ou zonulaire),en grande partie réversible,si le traitement est entrepris immédiatement : souvent ainsi la vision est sauvée. Ultérieurement, le noyau du cristallin est atteint, et la cécité est alors totale et irréversible, nécessitant une intervention chirurgicale.

Les examens ophtalmologiques étaient heureusement normaux chez la petite Christine S. Cependant l'enfant présentait une forme sévère et l'on aurait pu s'attendre à trouver des anomalies cristalliniennes.

Les lésions décrites sont analogues à celles qui ont été provoquées chez des rats normaux soumis à un régime très riche en galactose.

- MITCHELL et DODGE les premiers, en 1953, ont montré cette atteinte du cristallin chez des rats nourris avec des rations inhabituelles de lait (100).

- NORDMANN et ses collaborateurs, en 1953, constatent une diminution des composés phosphorés riches en énergie (A.T.P.) dans le cristallin des rats soumis à un régime dont le galactose est le seul glucide (106).

- CAREDDU et CABASSA (17), en 1956, administrant à des rats, pendant des périodes variant de 15 jours à 1 mois, une alimentation riche en galactose, ont obtenu après un mois de traitement :

. l'apparition de cataractes chez 20 % des animaux
. des opacités cristalliniennes chez 40 % d'entre eux.

- LERMAN, en 1960, (87) étudiant le métabolisme du cristallin de rats recevant d'importantes quantités de galactose, observe dès le quatrième jour une inhibition de la glucose 6 - Phosphate-deshydrogènase.

L'effet sur la croissance, exprimé par l'augmentation du chiffre des protéines, apparaît seulement au huitième jour.

- BERTOLOTTI et VIGNOLO, en 1961, ont étudié les effets de la surcharge de 40 jours de galactose dans l'alimentation de très jeunes rats et ont constaté que 50 % des rats ainsi alimentés avaient une cataracte et une diminution de l'A.T.P. dans le cristallin (8).

Signalons enfin une étude réalisée sur des rates gravides, par SEGAL et BERNSTEIN, démontrant que lors d'un régime riche en galactose avant la mise bas, le galactose passe à travers le placenta et entraîne une cataracte chez 93 % des nouveaux-nés (123).

3.- LE CERVEAU

Aussi longtemps que l'apport de galactose n'est pas supprimé, les cellules cérébrales sont perturbées de deux manières :

. d'une part, elles subissent les mêmes méfaits que les autres cellules sous l'angle énergétique,

. d'autre part, la synthèse des cébrosides s'y trouve momentanément bloquée.

On comprend pourquoi le retard psycho-moteur se manifeste toujours très précocément et de façon très marquée. Le nourrisson reste hypotonique, ne s'éveille pas, ne s'intéresse pas à l'entourage, une éventuelle cataracte accentuant encore le manque de contact avec l'extérieur.

-l'E.E.G. montre rapidement des altérations importantes (59).

- une fois le traitement diététique établi, le développement psycho-moteur reprend et peut, si le traitement est entrepris très tôt, amener, sinon un retour à la normale, du moins un arrêt de la dégradation psychique.

La circonstance la plus favorable sous cet angle est la reconnaissance immédiate du trouble et l'abstention systématique de tout apport de galactose chez l'enfant suspect de la tare.

C'est sans doute grâce à la précocité du traitement établi qu'aucune anomalie n'a été décelée à l'E.E.G. chez notre jeune malade. Par la suite, son développement psycho-moteur s'est avéré absolument normal.

- Reste ultérieurement le seul problème de la synthèse des cérébrosides à partir du glucose.

- Il semble en effet expérimentalement que l'apport exclusif de glucose dans l'alimentation conduise à un pourcentage élevé de cérébrosides formées non plus à partir de galactoside, mais de glucoside.

Mais ici, on n'a pas le choix.

- Nous ne possédons que de rares études anatomiques de cerveaux d'enfants morts de galactosémie.

On trouve le plus souvent des altérations discrètes : oedème péri-vasculaire de certaines régions : noyaux dentelés, olive cérébelleuse, tronc cérébral (130), altérations peu importantes des éléments de la microglie.

Nous n'avons pas trouvé de dosages quantitatifs des cérébrosides permettant une comparaison avec les études expérimentales évoquées quelques lignes plus haut.

Un dernier point mérite toutefois d'être signalé :

EGAN et coll. (40) examinant le tissu cérébral de 2 malades présumés galactosémiques, ont trouvé une quantité notable (12,9 γ/g) de galactitol, un polyalcool acyclique qu'on ne met pas en évidence dans les tissus cérébraux normaux, et que l'on retrouve par contre dans les urines des galactosémiques non encore traités. Il y a là une notion nouvelle qui mérite en tout cas d'être mentionnée.

4.- LE TISSU HÉMATOPOÏÉTIQUE

manifeste quelquefois son altération par une anémie plus ou moins marquée, mais non constante.

5.- LE FONCTIONNEMENT RÉNAL ET PLUS PRÉCISÉMENT TUBULAIRE

est presque toujours perturbé, mais cette perturbation se révèle exclusivement lors des recherches systématiques.

- l'azotémie est le plus souvent normale, mais on met, en effet, constamment en évidence une protéinurie (1g/l) apparaissant dans les 48 heures qui suivent l'introduction du galactose dans l'alimentation, en disparaissant lorsque le galactose est supprimé.

- une aminoacidurie est également constamment retrouvée.

  Décrite pour la première fois par HOLZEL et Coll.(63) en 1952, cette aminoacidurie n'a pas de caractère très spécifique ... Elle comporte la plupart des acides aminés. Elle est en effet à la fois d'origine tubulaire, et hépatique (64).
  Elle est surtout particulière dans son évolution.

Absente chez un sujet galactosémique soumis depuis longtemps à un régime sans galactose, elle met environ une semaine à apparaître lors de la réintroduction du lactose dans l'alimentation, elle met également 6 à 8 jours à disparaître après arrêt de l'aliment toxique.

Exceptionnellement existe une glycosurie d'origine tubulaire, légère, mais suffisante pour venir troubler le diagnostic.

On a pu noter par ailleurs, une diminution de la réabsorption des phosphates, s'accompagnant d'une hypophosphatémie.

Des signes de tubulopathie distale ont également été signalés donnant lieu :

. d'une part, à des troubles de la concentration des urines et
. d'autre part, à des signes sanguins et urinaires d'acidose hyperchlorémique.

Dans un cas de FLURY et BERGER (44) existait une fuite de calcium avec néphrolithiase.

Les fonctions rénales se sont montrées particulièrement perturbées chez notre petite malade :

A l'entrée dans le service, on notait :

- une galactosurie importante (22,5 g./l),
- la présence, à la chromatographie des sucres urinaires, non seulement de galactose, mais de traces de lactose et de glucose,
- une protéinurie modérée,
- une hyper-aminoacidurie, avec 8 puis 9 acides aminés identifiés,
- un défaut d'acidification urinaire (pH 6,2).

L'épisode d'oligo-anurie survenu au sixième jour du régime sans galactose peut-il s'expliquer par un oedème des tubules proximaux et distaux, tel que certains auteurs (4) l'ont décrit à l'examen anatomique des reins de galactosémiques ?

Ou bien doit-on l'attribuer au syndrome infectieux qui pourrait être à l'origine d'une glomérulo-néphrite aiguë ?

Ou bien doit-on rattacher simplement cet épisode à l'injection quotidienne de 300.000 U. de colimycine, dont on connaît les effets nocifs sur le rein normal, et à plus forte raison sur un tubule déjà altéré ?

Il faut noter que 48 heures après la mise en route du traitement, on ne retrouvait ni galactosurie, ni protéinurie, mais 12 jours après le début du régime sans galactose, l'hyper-amino-acidurie n'avait pas encore entièrement disparu.

Histologiquement :

alors même que les troubles fonctionnels tubulaires sont très importants, on ne trouve pratiquement rien.

Signalons toutefois les observations de :

- BELL et Coll. (4) qui constatent un gonflement des cellules des tubules proximaux et distaux,
- HUDSON et Coll. (70) qui notent des lésions de vacuolisation des cellules de l'anse de HENLE,
- HOLZEL et Coll. (63) qui ont signalé une précipitation d'aspect hyalin dans le tubule distal.

6.- TOUS LES AUTRES ORGANES

en réalité sont touchés par l'accumulation de galactose I. Phosphate.

La preuve en a été donnée en dehors du foie, du cristallin, du cerveau, et du rein, pour la langue, les surrénales, la thyroïde.

HOLZEL a d'ailleurs décrit un cas de galactosémie chez un sujet hypothyroïdien chez qui l'apport de lait provoquait une inhibition de la fonction thyroïdienne et nécessitait l'administration plus importante d'extraits thyroïdiens (59).

7.- SENSIBILITÉ AUX INFECTIONS

Enfin, il faut insister sur la sensibilité toute particulière de ces malades à l'infection.

C'est plus précisément en raison de l'apparition des signes infectieux, qui venaient s'ajouter aux signes digestifs, que l'hospitalisation du nourrisson que nous avons traité avait été décidée.

Ces signes infectieux étaient importants (panaris - orgelets abcès de la région sacrée - otite bilatérale - muguet buccal) ; la numération globulaire montrait 27.400 leucocytes dont 70 % de polynucléaires neutrophiles.

Notons l'absence apparente de perturbations circulatoires, respiratoires ou thermiques.

D. FORMES CLINIQUES

1.- FORMES SÉVÈRES

. On peut, on le conçoit, décrire des formes de gravité très variable, mais en général, si l'on n'est pas alerté et en particulier si l'alimentation lactée est poursuivie un certain temps, on a affaire le plus souvent à des formes sévères réunissant en quelques semaines, l'ensemble des perturbations que nous venons de décrire.

Non traitée, l'évolution se fait le plus souvent vers la mort par dénutrition, ou lors d'infections intercurrentes.

Le traitement, c'est-à-dire la suppression de tout apport de galactose, transforme immédiatement l'évolution vitale.

. Les troubles digestifs régressent, la courbe de poids se relève, les signes d'insuffisance hépatique se réparent, la cataracte peut régresser en partie, le retard psycho-moteur ne s'aggrave plus.

Il faut toutefois constater, dans ces formes sévères, donc traitées avec un certain retard, que le coefficient intellectuel reste en général assez bas (Cf. chapitre Traitement et Pronostic).

Dans le cadre de ces formes sévères, il faut placer ici quelques observations de galactosémie où, dès la naissance, l'ensemble des troubles, y compris la cataracte et la cirrhose, existaient déjà.

Il s'agissait d'enfants galactosémiques dont la mère hétérozygote (ou même homozygote, mais atteinte d'une forme fruste), présentait de façon continue une galactosémie élevée, ayant maintenu chez le foetus un chiffre élevé de galactose circulant.

Ces formes sont d'un pronostic particulièrement redoutable tant sous l'angle vital que cérébral.

2.- FORMES MODÉRÉES

Il existe d'autre part des formes modérées révélées tardivement (38) :

ou bien les signes sont présents mais en minorité (35)

ou bien ils sont dissociés :

- cirrhose, cataracte troubles du développement psycho-moteur.

Il convient de signaler ici le cas de deux frères, étudiés par DURAND et SEMACH (39). Le diagnostic de galactosémie congénitale n'a été porté chez ces sujets qu'à l'âge de 7 ans et 13 ans : en dehors d'une cataracte bilatérale, ils ne présentaient aucun signe clinique, leur développement psycho-moteur était normal.

Nous verrons plus loin l'explication possible de cette modalité évolutive, dans l'existence d'une voie métabolique secondaire par la pyrophosphorylase.

3.- FORMES INAPPARENTES

Enfin, on a décrit des formes inapparentes cliniquement ; en réalité, ce chapitre regroupe deux ordres de sujets :

- des hétérozygotes, ayant des courbes de galactosémie provoquées très perturbées, mais gardant une activité suffisante de galacto-transférase.

- certains sujets ayant un taux de galacto-transférase nul dans leurs globules rouges (69) mais chez qui n'existe aucun trouble métabolique et qui ne présentent peut être pas ce déficit dans leurs autres cellules et en particulier dans le foie.

Tel est le cas de 3 sujets cliniquement normaux, dont un homme de 63 ans, chez qui HSIA trouvait une absence complète de consommation d'U.D.P.G. dans les hématies, lors de l'étude systématique réalisée sur 27 familles de galactosémiques.

DIAGNOSTIC DE LA GALACTOSEMIE CONGENITALE

I.- DIAGNOSTIC POSITIF

Chez un nourrisson porteur d'un ictère prolongé et d'un gros foie, il convient de penser systématiquement à la galactosémie.

Le diagnostic repose à ce stade sur la mise en évidence de galactose dans les urines (27).

La recherche doit être faite à l'aide d'une technique chimique (Fehling, Clinoréactif glucose ou Clinitest), non à l'aide des méthodes enzymatiques qui tendent à se répandre actuellement en raison de leur simplicité, mais qui ne devraient jamais être employées en premier lieu dans un service de Pédiatrie.

Ce n'est qu'une fois mise en évidence la méliturie que la différenciation avec un réactif à la glucose-oxydase (Clinistix) doit intervenir.

En général, cette recherche enzymatique donne un résultat négatif. Mais il faut connaître la possibilité d'une glycosurie tubulaire qui peut venir considérablement perturber le diagnostic.

Dans le doute, on demandera une chromatographie des sucres urinaires.

Le dosage quantitatif dans les urines donne des chiffres de galactose de 5 à 25 g/l.

Simultanément, une étude des sucres sanguins est demandée, une heure après la prise d'un biberon de lait.

Si l'étude est bien faite, on obtiendra deux données fondamentales :

- une galactosémie de 2g/l et plus
- une hypoglycémie à 0,g30/l ou même plus basse.

Si ces 3 signes biologiques : galactosurie considérable, hypergalactosémie et hypoglycémie importante, se trouvent réunis, le diagnostic de galactosémie congénitale est fort probable (23).

Si on trouve à l'examen ophtalmologique une cataracte, même discrète, le diagnostic devient pratiquement certain.

Par contre, si ces signes sont moins francs, s'il n'y a pas de cataracte, la discussion devient légitime avec la galactosémie acquise secondaire à une hépatite néonatale.

En pareille circonstance, et devant l'urgence d'une attitude thérapeutique active, il faut s'abstenir momentanément de toute autre épreuve biologique plus complexe, et supprimer immédiatement tout apport de galactose de l'alimentation.

Il sera toujours possible ensuite de confirmer le diagnostic et de pratiquer les études qui s'imposent chez les parents.

CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

Si le diagnostic de galactosémie congénitale est presque certain ou même vraisemblable,

a. - Il faut absolument s'abstenir de réintroduire du galactose par voie buccale ou par voie veineuse, sous le prétexte de pratiquer des épreuves de galactosémie (celles-ci seront par contre très intéressantes chez les parents).

Non seulement cette épreuve peut être mal tolérée (vomissements, hypoglycémie), mais en outre, elle recharge pour au moins 8 jours toutes les cellules de l'organisme en galactose-I-Phosphate, ce qui n'est évidemment pas souhaitable.

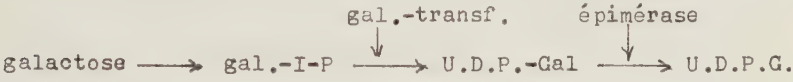
Il faut, en pratique, confirmer le diagnostic par l'étude du déficit enzymatique effectué sur les globules rouges.

b. - Nous donnons ci-dessous les principales méthodes de dosage utilisées, mesurant soit directement, soit indirectement le déficit enzymatique.

Soulignons tout d'abord que, dans l'interprétation des résultats obtenus, il faut toujours tenir compte de la présence éventuelle de globules rouges étrangers que le sujet pourrait avoir reçuspar transfusion ; de même, une contamination microbienne du milieu d'incubation, malgré la présence d'antibiotiques, pourrait fausser les résultats.

METHODE D'ANDERSON et Coll. (3)

Elle consiste à étudier la consommation d'U.D.P.-Glucose, en présence d'un excès de galactose-I-Phosphate. Si la galacto-transférase est active, l'U.D.P.G. est consommé ; s'il n'y a pas de galacto-transférase, la réaction suivante ne peut avoir lieu : l'U.D.G.P. n'est pas consommé.



Cette méthode a trois avantages et doit être préférée à toutes les autres, si on dispose d'un laboratoire compétent :

- elle est applicable à tous les tissus (foie - globules rouges)
- elle dose réellement l'enzyme
- elle est suffisamment sensible et quantitative pour détecter les hétérozygotes.

Deux témoins sont nécessaires : un blanc, contenant uniquement substrat et hémolysat et un témoin d'activité qui contient de la pyrophosphorylase (consommation de tout l'U.D.P.G.). La mise en évidence de la consommation se fait grâce au système DPN ⟶ DPNH, en présence de DPN-déshydrogènase, dont on suivra la transformation en dosant le DPNH aux ultra-violets (340 mμ).

C'est donc une méthode sûre, mais très complexe et peu utilisée, bien que simplifiée par Walker et Coll. (144).

LA METHODE DE SCHWARZ et Coll. (120)

évalue le déficit enzymatique par la mesure de l'accumulation de galactose-I-Phosphate dans les hématies, après surcharge en galactose :

- soit directement dans les globules rouges d'un galactosémique non traité comme H. LESTRADET l'a fait ;
- soit après incubation pendant 2 heures, dans une solution de galactose à 2 % , à 37°, des globules rouges d'un sujet suspect. On évalue ensuite la concentration moyenne en galactose-I-P des hématies, par chromatographie sur papier. Le montant du galactose-I-P est évalué soit par photométrie, soit aux rayons ultra-violets.

Chez les sujets normaux, on obtient une concentration de galactose de

3, 5 µg de galactose/ml. G.R./ 2 h.

En cas de galactosémie, cette concentration dépasse toujours 50 µg et peut atteindre 100 µg ou plus.

Cette méthode est également très complexe et rarement utilisée.

LA METHODE MANOMETRIQUE DE KIRMAN et BYNUM (82)

utilise le Warburg. Elle est basée sur l'action inhibitrice du galactose-I-Phosphate sur la respiration cellulaire. Les sujets sains conduisent les réactions jusqu'au bout : dégagement de CO_2 avec consommation d'02 ; chez les galactosémiques, les réactions sont bloquées.

Du sang veineux (5 à 7 cc) est prélevé dans un tube à centrifuger de 12 cc contenant 1 mg d'héparine. Après mélange, le tube est centrifugé à 3.000 tours pendant 15 minutes et le plasma surnageant est prélevé et mis de côté. Les globules rouges sont remis en suspension, après addition de 0,15 M - Chlorure de Na, centrifugés à nouveau et lavés dans une solution salée à 3 reprises.

Après la dernière centrifugation, le surnageant est soigneusement retiré. Les cellules restantes sont remuées et 0,5 cc est prélevé pour la détermination de l'hématocrite. Le tube à centrifuger contenant les globules rouges sédimentés est bien bouché et placé dans un congélateur, après avoir été empaqueté dans de la glace vive, afin d'être conservé au froid jusqu'au moment de l'étude ; le délai de conservation ne doit pas cependant dépasser 2 semaines.

Au moment du dosage, les cellules rouges sont hémolysées en plaçant alternativement le tube dans un bain d'eau à 20° et un bain de glace vive et d'acétone, de sorte qu'une congélation et une fonte rapide se produisent trois fois juste avant le dosage.

Trois appareils de Warburg de 6 cc de capacité : A, B, C, avec un simple bras latéral sont préparés comme il est indiqué dans le tableau ci-après avec les réactifs mentionnés. Un petit morceau de papier filtre froissé est ajouté à chaque ouverture centrale. L'hémolysat est remué et prélevé avec une seule micro-pipette de 300 µl. qui est rincée en aspirant le contenu du flacon plusieurs fois après prélèvement de l'hémolysat. Les ballons avec thermo-baromètres sont placés à une température constante de 37° avec agitateur et sont gazéifiés avec 250 cc d'oxygène.

Puis les appareils sont fermés et, après 10 minutes, des lectures sont faites toutes les 3 minutes. Après la quatrième ou la cinquième lecture, les manomètres sont habituellement stables et les contenus des bras latéraux des ballons A et B sont renversés à l'intérieur ; 40 ou 50 minutes après, le contenu du bras latéral du ballon C est renversé à l'intérieur et les lectures sont suivies jusqu'à stabilisation. Les quantités d'oxygène libérées par les ballons A et B suivent habituellement une courbe linéaire pendant 30 à 70 minutes.

Une propreté scrupuleuse de toute la verrerie est nécessaire pour éviter des résultats faussés.

Contenu des ballons manométriques pour l'étude de la galactose-I-P-Uridyl-transférase (Volumes en microlitres)

Ballons		A	B	C
0,1 M-MgCl2	30			
1,5 M-nicotinamide	2[illegible]			
0,04 M-TPN	10			
0,06 M-UDPG	50 solution	500	500	500
0,5 M-solution tampon de phosphate de K, pH 7,4	100 en stock			
1,0 µM/ml. glucose-I-6-diphosphate	2			
Eau QS	500			
0,2 M-Cystéine neutralisée		30	30	30
0,1 M-galactose-I-P dans le bras latéral		50	50	-
0,02 M-glucose-I-P dans le bras latéral		-	-	50
10 % KOH dans l'ouverture centrale		50	50	50
Phosphoglycomutase		50	50	50
Hémolysat		300	300	300
0,25 % Bleu de Méthylène		20	20	20
		1.000	1.000	1.000

Les détails de la consommation d'02 avec le Glucose-6-P dans les hémolysats, renforcée par le bleu de méthylène, sont décrits par Huennekens et Coll. Ce dosage a pour base le fait qu'avec la phosphoglycomutase supplémentaire, le glucose-I-phosphate est rapidement converti en Glucose-6-phosphate et peut alors être transporté à travers sa voie oxydative par les enzymes propres aux globules rouges à un taux trois à quatre fois plus grand que l'activité de l'enzyme dosé, c. l'occurence la galactose-I-P-Uridyl-transférase.

Le Glucose-I-P est l'un des produits résultant de l'influence de cet enzyme :

$$\text{galactose-I-P} + \text{UDPG} \xrightleftharpoons{\text{Gal. Transf.}} \text{UDPGal} + \text{Gl-I-P}$$

qui limite la réaction quand des quantités de substrats de galactose-I-P et de UDPG sont ajoutées.

La découverte que 1 µmole de Gl.-I-P dans le flacon C donne une augmentation de 36 à 44 µl. d'oxygène libéré dans la plupart des sangs étudiés, indique qu'une importante voie oxydative est présente dans ce système indicateur. Des cartogrammes ne révèlent aucune corrélation entre l'oxygène total repris dans le ballon C et le taux moyen des flacons A et B. Le ballon C sert de témoin, la pente (+ 5 à - 5 µl/h.) durant les 40 premières minutes étant soustraite de celles des flacons A et B.

Le taux initial survenant après l'addition de Gl.-I-P dans le ballon C contrôle la valeur de l'indicateur d'enzymes dans chaque hémolysat, aussi bien qu'il met en évidence une détérioration possible dans les échantillons de sang pendant le transport ou la conservation.

Le lavage et la centrifugation des globules rouges doivent être pratiqués dans une centrifugeuse réfrigérée ou en chambre froide. Aucune différence ne doit être trouvée dans les hémolysats, qu'ils soient dosés immédiatement ou deux semaines plus tard.

D'après l'hématocrite (habituellement 85 à 90 %) de la préparation finale des globules rouges et d'après la courbe moyenne dérivée des ballons A et B, l'activité de la galacto-transférase peut être exprimée en μl. d'oxygène libéré/hr./ 0,3 cc d'hémolysat sédimenté. En divisant par 12, on obtient l'activité approximative en μmoles de galacto-transférase consommée par heure et par cc d'hémolysat de cellules sédimentées.

La moyenne pour les sujets normaux est de

$$\frac{31,8 \text{ moles/hr./cc de globules rouges}}{} \pm 1,0$$

Chez les galactosémiques, cette valeur est nulle.
Chez les hétérozygotes, on trouve des valeurs intermédiaires.

METHODE COLORIMETRIQUE DE NORDIN et Coll. (107)

Les hémolysats de globules rouges sont incubés avec le galactose-I-P et l'UDPG. L'UDPG résiduel est déterminé spectrophotomètriquement, en rapportant la réduction quantitative de DPN en UDPG, dans l'oxydation catalysée par la déhydrogènase de UDPG en UDPGa (acide uridine diphosphate glycuronique).

Les auteurs ont découvert que le TNDPN (thionicotinamide diphosphopyridine nucléotide) est aussi réduit par l'UDPG-déhydrogènase et que, puisque la forme réduite a une absorption maximum à 400 mμ, l'estimation d'UDPG est possible à l'aide de n'importe quel spectrophotomètre. Des modifications de la méthode DPN qui améliorent la sensibilité pour l'usage clinique sont aussi contenues dans ce rapport.

Les érythrocytes sédimentés, lavés soigneusement trois fois avec du sérum physiologique, sont dilués dans un même volume d'eau à la température de la glace :

0,2 μmole	d'UDPG (0,05 ml.)
0,8 μmole	de Na-Gal-I-P (0,05 ml.)
0,1 ml.	de 1,0 M-glycine, pH 8,7
0,2 ml.	de 1/1 hémolysat
0,05 ml	H20

sont incubés ensemble à 37° pendant 15 minutes.

(L'altération de UDPG par les globules rouges, en l'absence de Gal.-I-P, a été trouvée négligeable dans tous les échantillons étudiés. Aussi un contrôle d'UDPG pour chaque échantillon de sang n'est pas nécessaire).

Pour éliminer la couleur dans le filtrat, 0,05 ml. de 0,2 N ClH froid est ajouté et les protéines dénaturées par la chaleur pendant une minute dans de l'eau bouillante, puis mélangées intimement à l'aide d'une baguette de verre, et centrifugées à nouveau.

Des tubes de nitro-cellulose de 10 x 80 mm sont utilisés pour l'incubation ; tous les réactifs sont maintenus au frigidaire avant l'incubation. Un tube contenant tous les réactifs, mais avec de l'eau au lieu de l'hémolysat est utilisé comme témoin. Il est important que l'hémolysat soit ajouté en dernier lieu et que quelques tubes soient traités avec l'hémolysat à n'importe quel moment, pour contrôler le temps d'incubation qui doit durer 15 minutes très précises.

Dans deux tubes colorimètriques (tube à culture standard de 12 x 100 mm) on met :

1/10 ml.	du surnageant
0,2 µmole	TNDPN (0,04 ml.)
0,24 ml.	de 0,2 M-glycine, pH 8,7
0,02 ml.	UDPG-déhydrogènase (préparée par la méthode 5 de Stromminger et Coll. : 37.500 unités/ml.).

Après 30 minutes d'incubation à la température de la pièce, à l'ombre, les tubes sont dilués jusqu'à 2,5 ml. avec de l'eau et lus à 400mµdans un spectrophotomètre Coleman, modèle 6 A, utilisant un adaptateur de tube 6-106.

Un tube témoin est utilisé pour chaque échantillon de sang.

Avec un excès de TNDPN et de UDPG-déhydrogènase, l'accentuation de la couleur est proportionnelle à la quantité d'UDPG présent.

Cette méthode colorimètrique a été appliquée aux érythrocytes d'individus normaux, de porteurs hétérozygotes et de galactosémiques.

Elle s'exprime en µmoles d'UDPG consommé/h/ml. de globules rouges.

Elle donne les chiffres suivants :

- galactosémiques 0
- porteurs entre 1,8 et 3,5
- sujets normaux entre 4,8 et 6,4

sans interférence entre les trois groupes.

La méthode la plus élégante et qui est le plus couramment utilisée en France est celle qui a été proposée par HERS (41)

Elle est basée sur le principe que, contrairement aux globules rouges normaux, les globules rouges des sujets galactosémiques ne forment pas ou forment très peu de $C^{14}O2$, aux dépens du galactose-I-C^{14}, en présence de bleu de méthylène.

On sait que tout le CO_2 formé aux dépens du glucose dans ces conditions provient très préférentiellement du Carbone I de l'hexose et est donc dû à l'activité du cycle des pentoses-phosphates. Il en va de même de l'oxydation du galactose qui est préalablement transformé en glucose-6-phosphate par une suite de réactions faisant intervenir la galacto-transférase et qui n'a donc pas lieu ches les galactosémiques.
L'ensemble de ces transformations est représenté Fig. 7

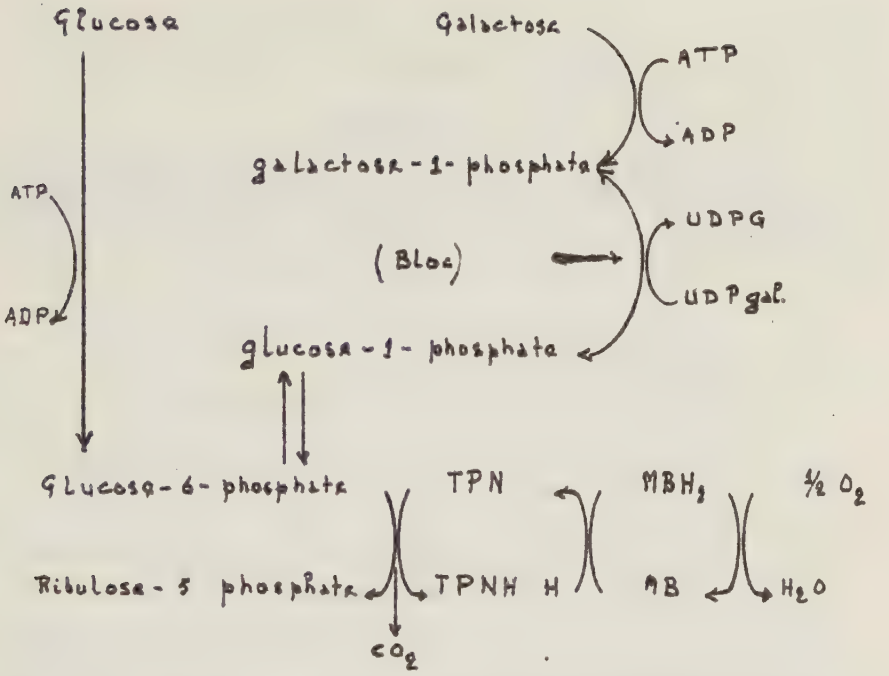


Fig. 7 - Réaction intervenant dans l'oxydation du glucose et du galactose en présence de bleu de méthylène

Les auteurs ont utilisé leur méthode de façon quantitative, ayant en vue la détection des hétérozygotes porteurs de l'hérédité galactosémique. Ils ont également utilisé une variante semi-quantitative pour l'usage clinique et dont la précision suffit largement à la détection de la galactosémie.

Description de la méthode et résultats :

Le sang est recueilli sur héparine.

Les globules rouges sont isolés par centrifugation et lavés à 3 reprises dans cinq fois leur volume de Na Cl 0,15 M, puis resuspendus dans une fois leur volume de la même solution saline. 0,2 ml. de cette suspension (globules ½) est ajouté à un mélange comprenant :

- 5 µmoles de tampon phosphate pH 7,4
- 0,1µmole de bleu de méthylène
- 0,1 µC de galactose-I-C^{14} (0,12µ mole)

le volume total étant de 0,6 ml. et le milieu étant maintenu isotonique par la présence de Na Cl.

Dans certains cas, on ajoute 1µ mole de glucose non radioactif au mélange contenant le galactose-I-C^{14}.

Le mélange est incubé à 37° avec agitation pendant 1 heure dans des fioles coniques fermées par une membrane perforable et munies d'un compartiment séparé contenant 1 ml. de NaOH 1N, $NaHCO_3$, 0,1N. La réaction est arrêtée par injection de 1 ml. de H_2SO4 1N.

Une heure plus tard, on recueille la soude carbonatée dans un excès de Ba Cl et on la neutralise par H Cl jusqu'à décoloration de la phénol-phtaléine. On isole le précipité de Ba CO_3 par centrifugation on le lave trois fois dans l'eau distillée, puis on détermine la radioactivité spécifique du Ba CO_3 en coups/min/mg.
Les sujets se séparent en deux groupes très distincts selon la vitesse à laquelle ils oxydent le galactose.

Chez les galactosémiques, on trouve des chiffres souvent nuls ou très voisins de 0, dépassant rarement 10. Ches les sujets normaux, les chiffres sont supérieurs à 500.

La dispersion des résultats est cependant trop grande pour permettre la détection des hétérozygotes par cette méthode.

Méthode semi-quantitative pour usage clinique mise à la disposition des pédiatres :

Les auteurs adressent 3 petits flacons fermés par une membrane en caoutchouc perforable (bouteilles à pénicilline). Le premier flacon contient le mélange de Galactose-I-C^{14}, de bleu de métnylène et de tampon-phosphate, ainsi que 10 μg de chloramphénicol, de kanamycine de colimycine et de mycostatine dans un volume total de 0,05 ml.

Le deuxième flacon contient un mélange analogue mais où le galactose-I-C^{14} est remplacé par le glucose-I-C^{14}.

Le troisième contient la soude caustique 1 N.

Le pédiatre lave les globules rouges de son malade et injecte 1 ml. de globules tassés (1/1) ans chacun des deux flacons. Après une courte agitation, il laisse les deux flacons reposer à la température de la chambre pendant 1 heure, puis il injecte 1 ml. de soude caustique dans chacun d'eux et les renvoie.

Le CO_2 radio-actif est régénéré par addition de SO_4H_2, est recueilli dans la soude carbonatée comme décrit plus haut, et isolé sous forme de $BaCO_3$ dont on détermine la radioactivité spécifique.

Le reproche théorique que l'on peut faire à cette méthode est qu'elle explore la totalité des chaînons enzymatiques qui conduisent le métabolisme du galactose ; mais en pratique cette méthode non spécifique s'avère extrêmement précieuse.

METHODE DE DOSAGE PRECONISEE PAR MILHAUD, ALAGILLE et GENTIL :

Elle est dosée sur l'incubation d'hématies ou de fragments d'organes dans du galactose-I-C^{14}, suivie d'une isolation chromatique du galactose-I-P et de l'UDPGal formés.

Technique :

Un fragment de foie prélevé par ponction-biopsie, pesant 5 à 10 mg., est immédiatement introduit dans 0,2 ml. de milieu de Krebs-Ringer phosphaté et contenant 10μC de galactose C^{14} (225μg). On agite pendant 45 minutes à 37°, puis le fragment de foie est rapidement lavé à l'eau glacée, extrait par 0,5 ml. d'éthanol à 80 % et par 0,5 ml. d'éthanol à 20 %.

Pour les hématies, le sang est prélevé sur tube hépariné et centrifugé 5 minutes à grande vitesse. Le plasma est séparé et remplacé par une quantité égale de milieu de Krebs-Ringer phosphaté. On utilise 50μg de la suspension d'hématies comme il a été décrit pour le foie.
L'incubation terminée, on centrifuge le mélange réactionnel et on sépare le surnageant. Le culot est extrait comme dans le cas du foie.

Les extraits alcooliques sont concentrés sous un courant d'azote puis chromatographiés sur papier Whatman n° 4 dans les systèmes de solvant phénol saturé d'eau et N-butanol-acide propionique-eau (2 - 1 - 1 - 4). Les composés formés apparaissent sur le radio-autogramme ; ils sont élués de la partie correspondante du chromato-gramme en vue de leur identification. Une partie aliquote de l'éluat est analysée par co-chromatographie avec divers entraîneurs, suivie de radioautographie.
Dans le cas des composés phosphorylés, on utilise le mélange de solvants méthanol-ammoniaque-eau (60 -10 - 30 v/v).

Résultats :

Les hématies de trois enfants galactosémiques incubées en présence de galactose-I-C^{14} accumulent la radio-activité dans un composé (Rf 0,15/0,20) qui co-chromatographie avec le galactose-I-phosphate et qui se transforme sous l'action de la phosphatase en un produit qui co-chromatographie avec le galactose. Il s'agit donc de galactose-I-phosphate. L'uridine diphospho-galactose est peu marqué et peu d'acide lactique se forme.

Les hématies normales métabolisent le galactose en formant cinq composés phosphoryles, les quantités de galactose-I-phosphate sont toujours très faibles.

ROBINSON (112), appliquant le même procédé, a pu établir que, chez le galactosémique, il existe une absence de pic à l'endroit correspondant à l'UDPGal et un pic très important de galactose-I-phosphate ; il a estimé que la valeur de Rf

- pour les sujets normaux est inférieure à 120,
- pour les hétérozygotes, varie de 167 à 406,
- pour les galactosémiques, est supérieure à 5.000,

ces chiffres étant déterminés par le rapport du montant de radioactivité de la position du Gal.-I-P à celle de l'emplacement de l'UDP-Gal.

$$\frac{\text{Gal.-I-P}}{\text{UDP-Gal.}} \times 100$$

LE GALACTOSE-METHEMOGLOBINE-TEST de BREWER et TARLOV (14)

Dans cette méthode de dosage, le sang entier est mélangé avec du nitrite de Na, pour convertir l'hémoglobine en méthémoglobine ; ce test est basé sur le principe que les globules rouges intacts des patients galactosémiques ne peuvent pas utiliser le galactose comme source d'énergie et, en conséquence, ne peuvent pas réduire la méthémoglobine en hémoglobine avec ce substrat. Les globules rouges des sujets normaux peuvent convertir le galactose en glucose-6-P et donc engendrer TPNH réduit par la voie des pentoses ; le TPNH est alors utilisé par la TPNH-méthémoglobine-réductase pour la conversion de la méthémoglobine en hémoglobine. Les résultats sont déterminés spectrophotométriquement en mesurant le montant de méthémoglobine réduite pendant le temps de l'épreuve. (Cf. Figure 8).

Technique :

Le sang veineux est prélevé avec 0,15 ml. d'une solution NIH Formule A d'acide-citrate-dextrose (ACD) par ml. de sang entier, comme anti-coagulant. On peut aussi utiliser une seringue mouillée avec une solution de sérum physiologique et d'héparine, dans la proportion de 10 mg. d'héparine pour 1 ml. de solution. Si le sang ne peut pas être utilisé frais, l'ACD doit être ajouté : on peut ainsi le conserver au frigidaire pendant 4 jours (on ne doit pas utiliser de l'inosine dans la solution ACD).
Dans une solution aqueuse de Nitrite de Na à 1,25 %; on ajoute du sang entier jusqu'à un volume de 4,0 ml. ; le mélange, après avoir été retourné doucement une dizaine de fois, peut rester 15 minutes à la température de la pièce. La plus grande partie de l'hémoglobine est ainsi convertie en méthémoglobine. Le tube est alors centrifugé à grande vitesse pendant 5 minutes ; puis le plasma est prélevé. Les globules rouges sont lavés deux fois dans 5 vol. de mélange-tampon Krebs-Ringer phosphaté à pH 7,5 et resuspendus à un hématocrite d'environ 50 % avec le même tampon.
Le propos de ce procédé de lavage est de débarrasser les cellules de nitrite et de glucose.

Des quantités aliquotes de 1 ml. de globules rouges resuspendus sont alors placées dans deux tubes d'incubation (diamètre interne environ 14 mm). Une solution aqueuse $4,0 \times 10^{-4}$ M Bleu de Méthylène, 0,015 ml. ou 15 lambdas, est ajoutée avec une lambda-micro-pipette dans chaque tube. 1/10 ml. de la solution à 1 % de galactose sans glucose (le mélange-tampon Krebs-Ringer phosphaté à pH 7,5 est utilisé comme solvant pour le galactose) est alors pipetté dans un des deux tubes, l'autre servant de contrôle.

Les tubes sont alors retournés doucement une dizaine de fois pour assurer le même mélange des réactifs et sont placés dans un bain d'eau à température de 37° $\pm$ 1°. Après une heure d'incubation, puis après 6 heures d'incubation, les déterminations de Méthémoglobine à un spectrophotomètre ou à un colorimètre sont effectuées sur la même quantité de chaque tube.

La valeur de concentration de la Méthémoglobine de 6 heures est soustraite de la valeur de 1 heure, en vue de déterminer le montant de Méthémoglobine réduite dans chaque tube durant les 5 heures d'intervalle.

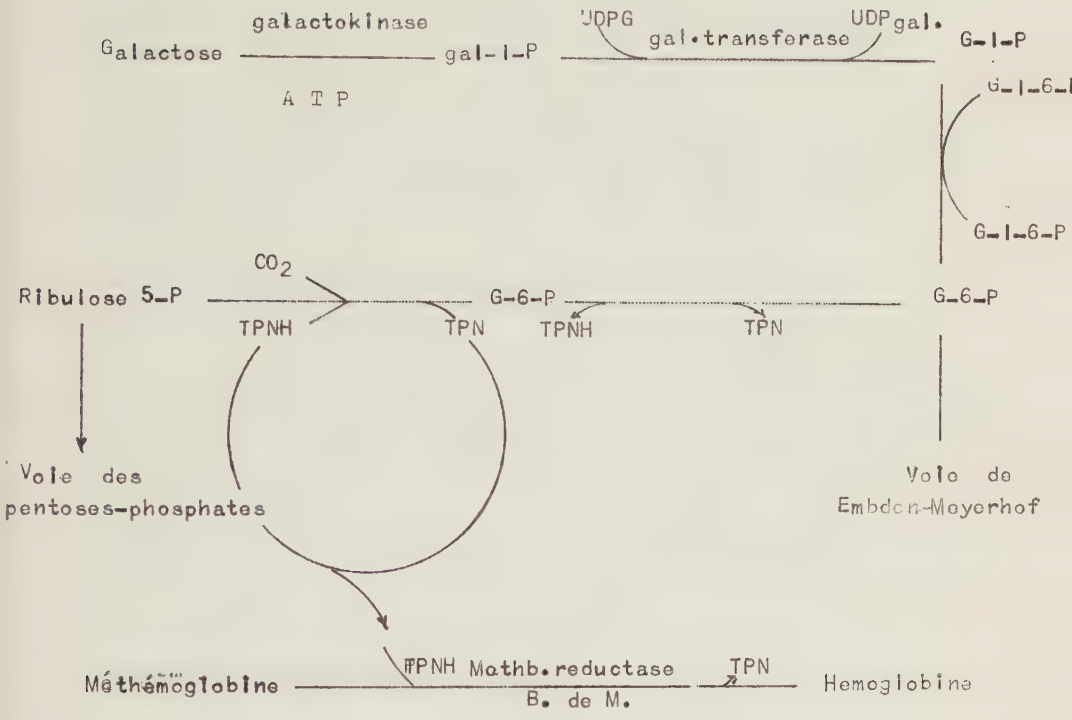


FIG.8 - Suite de réactions entraînant la conversion de la Méthémoglobine en Hémoglobine.

Le montant de méthémoglobine réduite dans le tube contrôle est soustrait du montant réduit dans le tube contenant le Galactose et ce résultat est le "test value" en g % de Méthémoglobine.

Précautions : des lavages répétés sont nécessaires pour débarrasser les globules rouges de glucose qui, s'il est présent, en quantités significatives, perturbera les différences dans la réduction de Méthémoglobine entre G.R. normaux et G.R. galactosémiques durant l'épreuve.

Pour cette raison, il est nécessaire d'utiliser un réactif au galactose libre de glucose.

Un tube contrôle sans galactose doit être utilisé pour chaque dosage parcequ'il y aura une quantité variable de réduction de méthémoglobine sans addition de substrat, dûe probablement au glucose résiduel et aux intermédiaires des carbohydrates phosphorylés dans les cellules.

L'inosine ou d'autres nucléotides préservateurs (antiseptiques) ne doivent pas être utilisés dans ce test.

Les résultats obtenus sont les suivants :
en grammes % de méthémoglobine :

Galactosémiques : valeur 0
Sujets normaux : valeurs comprises entre 0,60 et 2,75
Hétérozygotes : valeurs intermédiaires.

Des échantillons sensibilisés à la Primaquine donnent des résultats intermédiaires entre sujets normaux et galactosémiques.

METHODE DE LONDON et Coll. (95)

C'est une méthode micromètrique qui dose le $C^{14}O_2$ libéré, après incubation de sang entier avec du galactose $I\text{-}C^{14}$

Equipement et appareillage :

- Bouteilles de Simplastin, taille 20 (n'importe quel flacon d'environ 25/35 mm peut être utilisé). Chaque bouteille est pourvue d'une solide baguette de verre insérée à travers le bouchon de caoutchouc ; la baguette a un diamètre de 3 mm et une longueur de 5 cm. environ ; son extrémité est chauffée pour former un renflement bulbeux d'au moins 4,75 mm. de diamètre, qui est dépoli avec du papier-verre fin.
- Rotateur pour tourner doucement les bouteilles.
- Compteur de gaz.
- Stock de galactose radio-actif : dissoudre 50μC de galactose-$I\text{-}C^{14}$ dans 5,0 ml. d'acide benzoïque saturé. Cette solution se conserve indéfiniment au réfrigérateur.
- Dilution de solution de galactose : diluer la solution au 1/20 avec du sérum physiologique à 9 %. La préparer chaque jour.
- Bleu de Méthylène-phosphate tampon : additionner à 93 mg de bleu de méthylène 0,1 M de phosphate de potassium tampon pH 7,4 , pour obtenir 50 ml. de solution.
- Solution de NaOH à 20 %
- 2 N acide sulfurique.

Méthode :

Dans la bouteille, placer 0,10 ml. de sang entier hépariné d'un malade à jeun, 0,10 ml. de bleu de méthylène-phosphate tampon, et 0,10 ml. de galactose dilué $I\text{-}C^{14}$.
Humecter l'extrémité dépolie d'une baguette de verre (d'abord insérée dans le bouchon de caoutchouc) avec la solution de NaOH à 20 %.

Enlever l'excès en touchant avec l'extrémité de la baguette la paroi du récipient contenant la solution. Boucher la bouteille. La placer dans le rotateur pendant 60 minutes à une vitesse de 20 à 40 tours/minute. Enlever soigneusement le bouchon, ajouter 3 gouttes d'acide sulfurique, reboucher et faire tourner à la même vitesse pendant 45 minutes. Laver le carbonate de sodium du bouchon avec une petite quantité d'eau distillée (environ 1 ml.) sur une planchette. Sécher en évaporant à l'aide d'une lampe à infra-rouges. Compter dans un compteur pendant 1 minute.

Résultats en coups/min.

moins de 50 coups/min. pour les galactosémiques
au-dessus de 1.000 coups/min. pour les hétérozygotes ou les sujets normaux.

Il s'agit là d'une méthode simple, dont l'appareillage est peu important et stable. C'est un bon moyen de diagnostic de galactosémie, mais elle ne détecte pas les porteurs hétérozygotes.

METHODE DE BEUTLER et Coll. -TEST BLEU-ROUGE (9)

Le déficit enzymatique est évalué en fonction du temps nécessaire pour obtenir le virage de la couleur du bleu de méthylène après addition au sang veineux ou capillaire d'un mélange réactif.

Les échantillons de sang sont prélevés dans des micro-pipettes héparinées de 0,5 ml. ou 0,10 ml.

Milieu de réaction - Pour préparer 2,1 ml. du mélange réactif, la solution suivante est constituée avec les volumes indiqués :

0,0375 ml. UDPG
0,150 ml. TPN
0,150 ml. Gal.-I-P
0,300 ml. de Tris Buffer (mélange tampon) à pH 8
0,60 ml. de bleu de méthylène
0,30 ml. de digitonine saturée
0,5625 ml. d'eau

Technique :

On ajoute 0,10 ml. de sang veineux entier à 0,7 ml. du mélange réactif dans un tube à centrifuger conique de 12 ml. Une goutte de 2-Octanol est ajoutée et, à l'aide d'une pipette de Pasteur, on fait passer à travers le mélange un courant actif de CO (400 à 500 ml./min.).
Après une minute, la pipette est retirée du tube à centrifuger, tandis que le CO circule et que l'on coiffe le tube d'un bouchon de caoutchouc. Les tubes sont maintenus dans un bain de glace pendant plusieurs minutes, puis on les plonge dans un bain à 37°, à environ 10 cm. d'une ampoule de 100 watts (un aquarium de verre ordinaire est parfaitement utilisable).

Résultats :

Chez les sujets normaux, la couleur du mélange vire du bleu ou rouge vif en ½ heure environ (moyenne 28 min,2).
Les échantillons de sang de galactosémiques ne changent pas de couleur plus de 2 heures après.
Chez les hétérozygotes, le changement de couleur se fait après un temps moyen de 48,3 min.

Il s'agit là d'un test peu coûteux, nécessitant peu de matériel. Il permet de différencier de façon satisfaisante le sujet normal de l'hétérozygote et du galactosémique.

Cependant, il faut souligner que de fausses valeurs positives peuvent être obtenues pour des sujets anémiques ou présentant un déficit en Glucose-6-Phospho-déhydrogènase, phosphoglycomutase ou TPN-oxydase.

c.- Nous signalerons enfin, à côté de ces examens fondamentaux, la découverte dans les urines de galactosémiques (40), ingérant du galactose, d'un polyalcool acyclique, le galactitol, substance qui, jusqu'ici, n'a pas été retrouvée en dehors de la galactosémie congénitale.

Ainsi chez un garçon galactosémique âgé de 17 ans, EGAN trouve dans les urines de la journée (12 heures) 1,49g/l de galactose et 2,42 g/l de galactitol, et dans celles de la nuit 0g/l de galactose et 1,79 g/l de galactitol.

Le galactitol continuait à être excrété pendant quelques jours après la disparition du galactose.

Rappelons que ce même corps a également été mis en évidence dans le cerveau des galactosémiques.

2.- LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

se pose différemment suivant que l'on connaît ou non la présence de sucre réducteur dans les urines.

a. - Avant la mise en évidence de corps réducteurs urinaires :

. l'atteinte hépatique peut faire discuter une incompatibilité sanguine foeto-maternelle ou une hépatite infectieuse.

. Les malformations digestives néonatales seront éliminées par l'examen radiologique.

. Les différentes causes d'hypoglycémie seront également examinées, mais ici on sait qu'une telle orientation diagnostique impose d'envisager systématiquement la galactosémie.

b. - une fois le sucre mis en évidence dans les urines, quatre erreurs ne devront pas être commises;

α.- faire le diagnostic d'hépatite néonatale avec galactosémie acquise et ne pas supprimer le lait.

L'attitude de sécurité, répétons-le, est,en présence d'un tel tableau et de l'apparition du galactose en quantité notable dans les urines, de porter le diagnostic de galactosémie (acquise ou congénitale), de supprimer entièrement tout apport de galactose et de compléter ultérieurement, dans tous les cas, les examens chez l'enfant et chez les parents.

β.- porter le diagnostic de diabète sucré et faire de l'insuline.

Cette erreur a déjà été commise et aurait pu être fatale.

L'existence d'une glycosurie associée à la galactosémie, qui fait affirmer la présence de glucose dans l'urine, l'utilisation d'une méthode chimique de dosage de la "glycémie", qui peut donner un chiffre de 2,50 g/l (Glucose + galactose) interprété comme une hyperglycémie, l'existence de corps cétoniques et d'une acidose peuvent être trompeurs.

Le sûr moyen de différenciation est la mesure de la glycémie vraie que l'on fera au besoin soi-même au lit du malade en utilisant le Dextrostix (28).

γ.- confondre la galactosémie et l'intolérance au lactose qui s'accompagne de lactosurie.

Dans cette deuxième éventualité, caractérisée par des vomissements, de la diarrhée avec ballonnement abdominal et une atteinte sévère de l'état général, trois éléments vont conduire au diagnostic (51).

. L'existence d'une importante diarrhée acide (pH au-dessous de 5).

. La caractérisation du lactose dans les urines par les osazones et la chromatographie (le lactose, en effet, se comporte grossièrement comme le galactose, il est réducteur, il donne une réaction négative à la glucose-oxydase).

. Une glycémie normale.

Il faut ajouter, mais ce n'est pas ici un élément de diagnostic différentiel, l'amélioration de l'état clinique par la suppression absolue du lactose de l'alimentation.

δ.- enfin prendre pour une galactosémie, une intolérance héréditaire au fructose.

Cette dernière maladie présente en fait beaucoup de caractères communs avec l'intolérance au galactose (36).

Il s'agit d'une maladie héréditaire, transmise selon le mode autosomique récessif. Elle dépend d'un déficit en I-Phospho-fructo-aldolase exclusivement hépatique (48).

Elles s'observe également chez le nourrisson (115), sa fréquence est égale à celle de la galactosémie.

Un certain nombre d'éléments doivent pourtant permettre d'amener rapidement au diagnostic correct :

- le peu d'importance de la méliturie,
- la gravité des hypoglycémies,
- l'absence de retentissement sur les fonctions cérébrales et l'absence de cataracte,
- bien entendu la mise en évidence de fructose dans les urines (quand il y en a),
- et surtout l'étude enzymatique d'une biopsie de foie permettant de confirmer le diagnostic.

Toutefois, le problème clinique se complique quelquefois du fait que galactosémie et fructosémie semblent pouvoir être exceptionnellement associées.

- DORMANDY et PORTER (33) ont publié le cas de 2 soeurs adultes qui présentaient une double intolérance au galactose et au fructose ; la prise de galactose et de fructose entraînait une hypoglycémie. Mais les déficits enzymatiques de la galactosémie et de l'intolérance au fructose n'ont pu être mis en évidence ici.

- ROYER et Coll. (115) ont d'autre part rapporté un cas identique chez l'un des enfants d'une fratrie dont les deux autres étaient morts au cours d'une crise apparemment hypoglycémique. Cet enfant présentait des accès d'hypoglycémie associée à une acidose lactique.

  La surcharge en fructose et en galactose entraînait une hypoglycémie. La surcharge en glucose donnait une hyperglycémie. Les aldolases hépatiques et la galacto-transférase des hématies étaient normales.

F.- PHYSIOPATHOLOGIE

1.- EXPOSÉ ET CRITIQUE DE LA CONCEPTION ACTUELLE

L'absence de galacto-transférase provoque une accumulation de galactose-I-phosphate dans tous les tissus (118) .
Cette accumulation coïncide avec un déficit immédiat du fonctionnement cellulaire. Ce déficit est apparent dans toutes les cellules : hépatiques, cristalliniennes, cérébrales, du tubule rénal, etc ... et se manifeste aussi longtemps que la surcharge en galactose-I-phosphate persiste.

Il est particulièrement sensible dans la cellule hépatique et touche la totalité des fonctions :

- épuration de la BSP et de la bilirubine,
- néoglycogenèse, dont la diminution explique l'hypoglycémie,
- action du glucagon, qui est inexistante, en dépit d'une charge glycogénique suffisante.

Il faut essayer d'expliquer pourquoi cette accumulation du galactose-I-phosphate (60) dont la réalité a été démontrée (117) se comporte comme un toxique.

SIDBURY (129) a tenté d'expliquer la nocivité de ce galactose-I-phosphate en excès par une inhibition des mécanismes oxydatifs cellulaires normaux.

Il rappelle qu'un temps essentiel du métabolisme du glucose est le passage du glucose-I-phosphate en glucose-6-phosphate. Ce passage se fait sous l'influence de la phosphoglycomutase. Or, SIDBURY démontre que le galactose-I-phosphate réagit avec la phosphoglycomutase pour donner du galactose-6-phosphate, rendant la phosphoglycomutase incapable d'intervenir dans le métabolisme du glucose.

Cette théorie permet, en effet, d'expliquer un certain nombre de perturbations où la phosphoglycomutase est impliquée, en particulier pourquoi le glycogène ne peut plus être libéré ; mais en réalité, elle ne peut permettre de comprendre, par exemple, pourquoi la néoglycogenèse hépatique est inhibée et provoque une hypoglycémie, pourquoi les glycuro-conjugaisons ne sont plus possibles.

Or, il faut essayer de trouver une explication permettant de rendre compte de la totalité des phénomènes et en particulier de la diminution importante de l'A.T.P. (111 et 122).

Pour cela, il nous semble que l'explication suivante, applicable en tout point d'ailleurs à l'intolérance héréditaire au fructose, pourrait peut-être rendre compte de cette nocivité du galactose-I-Phosphate de façon plus satisfaisante et c'est la raison pour laquelle il nous apparaît utile de l'exposer ici.

2.- THÉORIE DE L'ABSENCE DE DISPONIBILITÉ CELLULAIRE TRANSITOIRE EN PHOSPHORE

La base de cette hypothèse et de ce raisonnement physiopathologique qui nous a été suggérée par M. Lestradet (90), est la suivante :

Le Phosphore, élément essentiel des échanges énergétiques par l'intermédiaire de l'A.T.P., existe en quantité limitée dans chacune de nos cellules.

Dans le foie par exemple, qui représente 4,6 % du poids du corps chez un nourrisson de 5 Kgs, soit approximativement 250g., la quantité de Phosphore est de 500 mg., soit 17 mMol.

Si on apporte à cet enfant 3,6 g. de galactose, (c'est-à-dire la quantité présente dans 100 g. de lait de femme), et que ce galactose pénètre dans les cellules hépatiques, mais s'y trouve bloqué sous forme de galactose-I-Phosphate, chaque molécule de galactose retient alors I molécule de Phosphore.

Or, 3,60 g. de galactose représentent 20 mMol., c'est-à-dire une quantité de molécules plus que suffisante pour immobiliser la totalité du phosphore contenu dans le foie de cet enfant.

Un certain appoint de phosphate peut, en principe et en fait, (le phosphore sanguin baisse effectivement) être fourni par le phosphore extra-cellulaire, 50 mg à 60 mg environ pour un enfant de 5 Kgs, soit 2 mMol supplémentaires, c'est-à-dire, au fond, bien peu de chose.

Dans ces conditions de blocage du Phosphore, tous les processus d'échange énergétique étant privés de leur source normale d'énergie, on peut, nous semble-t-il, très facilement concevoir la chute générale de tous ces métabolismes ;

on peut également comprendre ainsi pourquoi les dosages de tous les systèmes enzymatiques (à l'exception de la galacto-transférase) se montrent normaux dans les tissus des galactosémiques lorsqu'on les étudie in vitro en présence de substances habituelles qui précisément fournissent aux cellules un très large apport de phosphates.

Cette inhibition ne sera levée qu'à partir du moment où, sans doute grâce à la voie de suppléance, le galactose-I-Phosphate finit par s'écouler. Le temps très long, plus de 8 jours le plus souvent, qui passe entre le moment où on arrête l'apport de galactose et la disparition des perturbations cellulaires fonctionnelles (par exemple l'aminoacidurie) montre bien la difficulté qu'éprouvent les cellules à se débarrasser du galactose-I-Phosphate et à récupérer leur capital de phosphate échangeable.

Cette conception de défaut de disponibilité en phosphate nous semble également permettre de rendre compte aisément des perturbations ou, si l'on veut, de la galactosémie transitoire que l'on peut créer chez tout sujet normal par une surcharge excessive en galactose, perturbation, comme chez le rat, capable de créer des lésions authentiques comme une cataracte.

H. LESTRADET avec LARDINOIS et DESBUCQUOIS ont essayé par des perfusions et l'administration buccale de phosphate, de surmonter ce blocage. Les perfusions se sont toujours montrées inefficaces; par contre, une faible réponse hépatique a été obtenue par l'administration buccale. Ces travaux actuellement en cours demandent à être complétés, mais cette administration de phosphate ne semble pas, dans l'état actuel des choses, susceptible d'apporter un moyen thérapeutique suffisamment efficace au rétablissement rapide des fonctions énergétiques hépatiques chez de tels sujets.

3.- LES VOIES MÉTABOLIQUES SECONDAIRES :

Un certain nombre de sujets ayant une activité nulle de la galacto-transférase, mis dans les mêmes conditions nutritionnelles que les sujets ayant des manifestations graves, ne présentent que des troubles mineurs et en particulier n'ont aucun retard intellectuel et même, pour quelques-uns, se présentent comme des sujets apparemment normaux.

C'est ainsi qu'il convient de faire intervenir l'Uridine di-phospho-galacto-pyrophosphorylase (UDP - gal - PP) qui, en présence d'Uridine triphosphate (UTP) permet la conversion du galactose en UDP-galactose selon le schéma :

$$\text{Galactose} + \text{UTP} \xrightarrow{\text{UDP-Gal-PP}} \text{UDP-gal} + \text{Pyrophosphate}$$

Cette voie a été mise en évidence par ISSELBACHER en 1957(71). Cet auteur pense que c'est par un développement progressif de cette voie secondaire que le galactosémique est capable de métaboliser une partie du galactose. Il estime que c'est ainsi qu'il faudrait expliquer l'amélioration qui semble se produire avec l'âge.

D'autre part, HSIA et Coll. (66) observent l'apparition de galactose-6-Phosphate après incubation des globules rouges avec du galactose-1-phosphate , envisagent, sur des arguments assez fragiles, l'existence d'une deuxième voie de suppléance.

En réalité, cette adaptation progressive de la voie de la pyrophosphorylase n'est peut-être pas aussi certaine qu'on le pense.

Aucune preuve en fait n'a jamais été apportée d'une telle adaptation, et il apparaît plus probable que certains sujets montrent d'emblée une bonne capacité de conversion par cette voie secondaire alors que d'autres, au contraire, ne s'adaptent jamais. (124)

Ne pourrait-on pas également faire intervenir dans la meilleure tolérance apparente des sujets plus âgés la diminution très importante de l'activité de la lactase intestinale qui freine ainsi la vitesse de transfert du lactose et diminue de la sorte les risques de surcharge ?

G.- G E N E T I Q U E

La galactosémie congénitale apparaît comme une maladie héréditaire liée à un facteur génétique se transmettant selon le mode récessif ; cette transmission n'est pas liée au sexe.

Le gène se manifeste à l'état homozygote chez un sujet sur 18.000 (54). Les homozygotes galactosémiques présentent les caractères de la maladie clinique. Le taux de la galacto-transférase dans le sang est nul. Les hétérozygotes parents de Galactosémiques sont cliniquement sains (65).

La proportion des sujets atteints est bien de I sur quatre, comme l'hypothèse récessive le laisse prévoir.

FREZAL et Coll. (46) ontretrouvé dans la littérature 4 mariages entre cousins germains sur 137 familles atteintes : on s'explique mal que la consanguinité apparaisse aussi peu fréquemment dans les enquêtes familiales dans les cas de Galactosémie. Sans doute faut-il tenir compte de la nette régression des mariages entre cousins germains qui de nos jours est de 0,1 %.

La Galactosémie, vue sous l'angle de l'hérédité, pose de nombreux problèmes. Certains sont résolus ; d'autres, dus à des études récentes, donnent à penser que la maladie, même sur ce plan, n'est pas d'expression univoque.

Nous examinerons successivement les problèmes suivants :

1. - Détection des hétérozygotes par le trouble métabolique qu'ils présentent et séparation entre homozygotes et hétérozygotes :

   a. - Tests de surcharge en galactose chez les malades et leurs parents.

   b. - Dosage de la galacto-transférase.

   c. - Mise en évidence de 2 formes de déficience de cet enzyme.

2. - Galactosémie et Mongolisme.

1.- DÉTECTION DES HÉTÉROZYGOTES

a. - TESTS DE SURCHARGE

HOLZEL et KOMROWER (61) ont étudié quatre familles possédant un enfant galactosémique. Pratiquant le test de surcharge oral en Galactose, ils ont prouvé que les hétérozygotes étaient porteurs du trouble à un degré moindre : ils ont pu déceler plusieurs cas de galactosémie dans la même fratrie et chez un certain nombre de parents, mais ils n'ont pu établir l'hétérozygotisme de tous les parents des enfants atteints.

Voici l'arbre généalogique de deux des familles examinées :

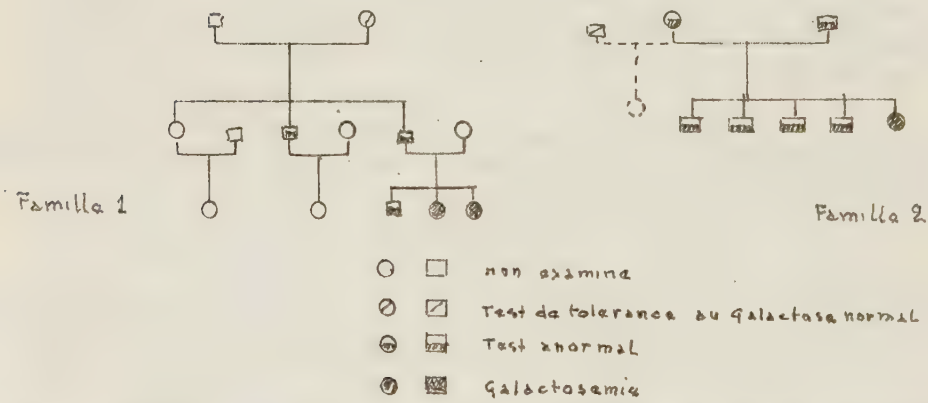


Fig. 9 On voit dans la famille 1 qu'un des parents répond normalement au test de surcharge en galactose.

L'exploration des malades par l'épreuve d'hypergalactosémie provoquée met en évidence le comportement très particulier des Galactosémiques, chez qui se manifeste une flèche accentuée de Galactosémie, suivie d'un retour très lent à la normale.

La figure 10 empruntée à DONNELL et Coll. (30) montre leur situation par rapport à leurs parents et aux sujets normaux ; les moyennes des chiffres obtenus mettent en évidence une élévation du taux de la Galactosémie beaucoup moins importante chez les parents hétérozygotes, et beaucoup plus réduite encore chez les sujets normaux.

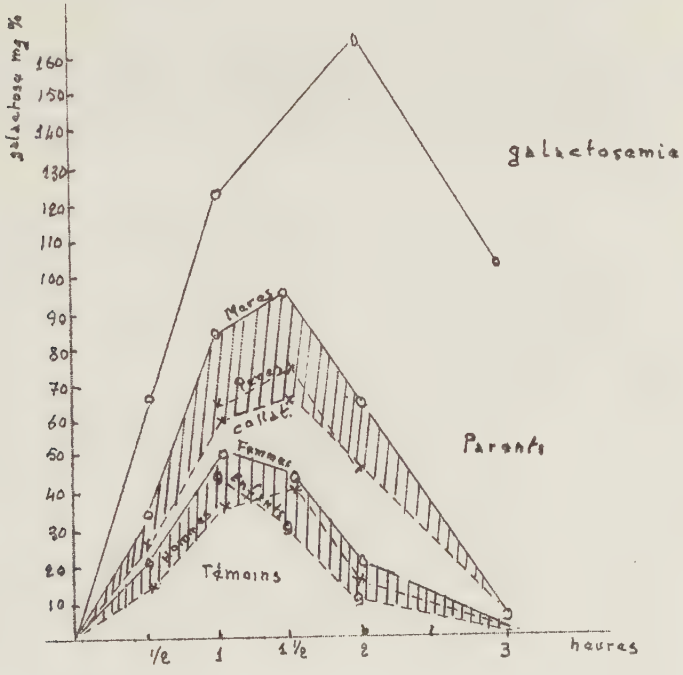


FIG.10 - Test oral de surcharge en galactose chez les galactosémiques et leurs parents (pères, mères, collatéraux) d'après DONNELL et Coll. (30)

Mais il n'est pas possible d'utiliser cette méthode pour déceler les porteurs de la tare, car il existe une grande intrication des valeurs obtenues ches les parents et chez les sujets normaux ; d'autre part, il arrive que les parents répondent normalement aux épreuves de tolérance, soit l'un d'eux, soit même les deux.

b. - DOSAGE DE LA GALACTO-TRANSFERASE

L DONNELL et Coll. (29) ont étendu leurs recherches à 14 familles possédant au moins un enfant galactosémique, en dosant la Galacto-transférase dans les Globules Rouges, en µ Moles d'UDP-Glucose consommé par ml. de globules rouges/hr : tous les témoins avaient des valeurs supérieures à 4 µ Moles, avec une exception à 3,9 µMoles.

Ils ont donc choisi arbitrairement le chiffre de 4 µMoles comme limite inférieure dans le groupe des sujets normaux et ont obtenu trois groupes d'individus :

. Homozygotes, avec activité nulle de la galacto-transférase,

. Hétérozygotes, avec valeurs intermédiaires de cette activité et qui se trouvaient uniquement parmi les membres des familles atteintes (2,9 µMoles ± 0,83),

. Sujets assimilables aux témoins normaux avec des valeurs de l'activité normales (5,9µ Moles ± 1,00

Il existe encore, cependant, de larges limites de variations qui ne permettent pas l'établissement d'un diagnostic individuel.

Les figures 11 et 12 montrent comment se distribuent les galactosémiques et leurs parents par rapport aux sujets normaux.

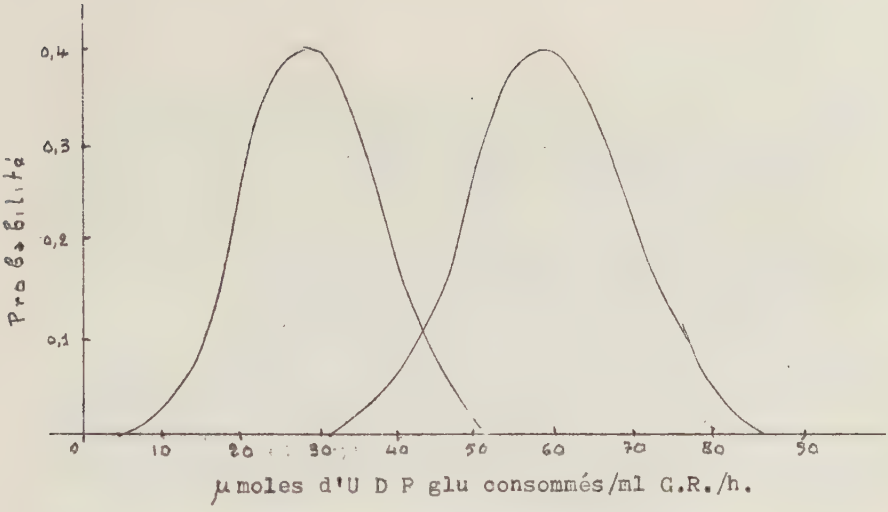


FIG.11 - Courbes de distribution construites d'après les résultats obtenus. A gauche, hétérozygotes; à droite, sujets normaux (d'après DONNELL et Coll.) (29).

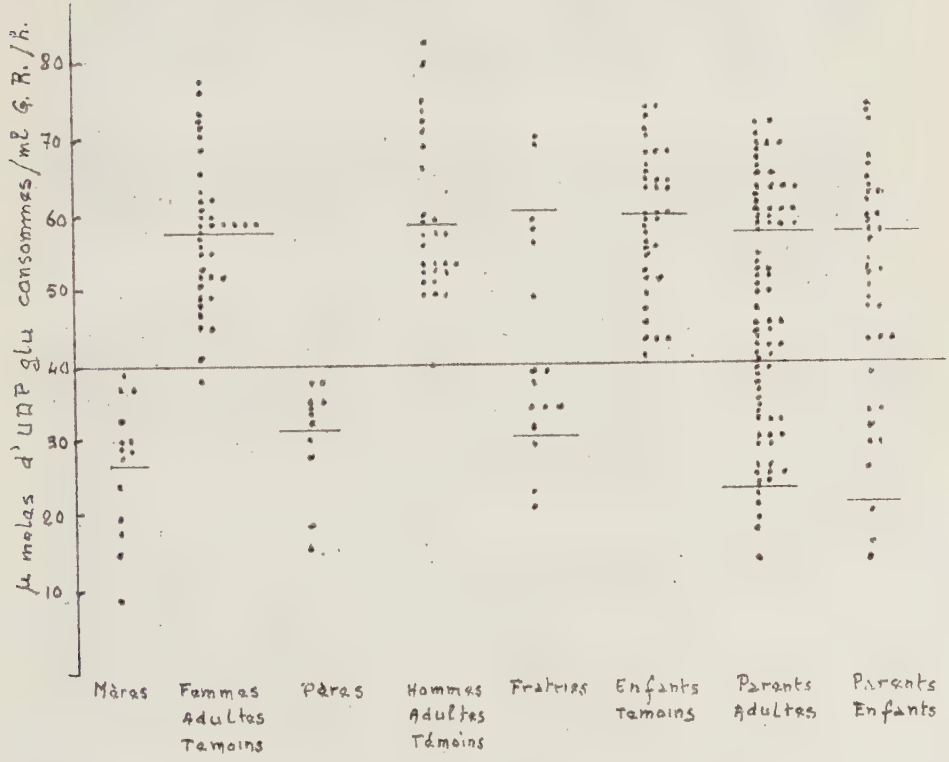


FIG.12 - Cartogramme de toutes les valeurs obtenues pour l'activité de la Galacto-transférase, suivant les différents groupes étudiés (d'après DONNELL et Coll.) (29).

HSIA et Coll. ont également étudié 14 familles de galactosémiques, en dosant la galacto-transférase selon des méthodes différentes (68) : les unes basées sur la consommation d'UDPG, les autres sur la consommation d'02 selon la méthode manométrique de KIRKMAN et BYNUM. Ils arrivent à des conclusions comparables à celles de DONNEL et Coll.

- Chez les parents de notre petite malade :

1.- Les tests de tolérance au galactose per os et par voie intra-veineuse étaient très perturbés, puisque les coefficients d'utilisation atteignaient des chiffres extraordinairement bas :

. 1,78 pour le père,
. 1,87 pour la mère.

2.- Le dosage de la Galactose-I-P-Uridyl transférase dans les globules rouges donnait des chiffres normaux, bien que situés dans les limites inférieures.

c.- Le problème se trouve encore compliqué par l'étude pratiquée récemment par BEUTLER et Coll. sur une grande échelle (10) : ils ont dosé la Galacto-transférase sur plus de 2.000 échantillons de sang et ont montré qu'il existe deux formes de déficience de cet enzyme :

. La première correspondrait à la Galactosémie classique, avec une activité enzymatique nulle pour les homozygotes et une activité égale à environ 50 % de la normale chez les hétérozygotes, la transmission se faisant selon le mode autosomique récessif.

. La seconde forme, que les auteurs ont appelée provisoirement "Duarte Variant" , correspond à une affection pour laquelle les valeurs de la galacto-transférase seraient égales à 50 % de la normale chez les homozygotes et 75 % de la normale chez les hétérozygotes ; le mode de transmission de cette affection serait différent.

Un simple locus génétique peut être mis en cause ; il n'est pas évident que ce locus soit identique à celui de la galactosémie.

En conséquence, les calculs de probabilité estimant la fréquence de la Galactosémie, en se basant sur le nombre d'hétérozygotes, se trouveraient faussés, puisqu'ils tiennent compte du nombre d'homozygotes de la forme "Duarte Variant".

Il est probable qu'il existe une certaine hétérogénéité génétique en ce qui concerne la synthèse de la galacto-transférase.

LAMY, ROYER et FREZAL estiment que les Galactosémies variées observées dans des familles différentes répondent à des gènes différents (85). On peut penser que chez l'homme la mutation ne porte pas toujours sur le même point de la chaîne d'ADN qui contrôle normalement la synthèse de l'enzyme.

La Galactosémie pourrait se rencontrer, soit chez les sujets homozygotes pour un même mutant, soit chez des sujets hétérozygotes pour deux mutants différents, en provenance, l'un du père, l'autre de la mère.

La probabilité de l'hétérogénéité génétique a été étayée par les études de KURAHASHI (84) sur des mutants d'Escherichia Coli "Galactose négatif". Les souches "Galactose positif" sont capables de transformer le Galactose en Glucose ; les souches "Galactose négatif" ne le peuvent pas. Ces mutants génotypiquement différents manquent Galacto-transférase et la synthèse de cet enzyme nécessite la coopération d'au moins quatre gènes. Un seul gène déterminerait la structure de l'enzyme, tandis que les autres contrôleraient le total synthétisé.

Comme l'a dit ANDERSON :

" Il n'y a aucune raison de penser que l'homme a besoin d'un nombre de gènes moindre pour atteindre le même but. "

2.- GALACTOSÉMIE ET MONGOLISME

Les données de la littérature à ce sujet présentent encore bien des contradictions.

- BRANDT et Coll. (11) ont dosé la Galacto-transférase chez des malades atteints d'aberrations chromosomiques :

. L'activité de cet enzyme avait une valeur normale chez un malade atteint de trisomie 13-15.

. Par contre, chez 27 mongoliens par trisomie 21 libre à 47 chromosomes,

chez 3 sujets trisomiques avec translocation 21 r 13-15,

chez un mongolien avec translocation 21 r 21,

l'activité enzymatique était d'environ une fois et demi la valeur normale.

. Chez 142 sujets oligophrènes non mongoliens, l'activité de la galacto-transférase était dans les limites de la normale.

- Ils en concluent que le gène contrôlant l'activité de la galacto-transférase se trouve sur le chromosome 21.

- Pour HSIA et Coll. (67), la mesure de l'activité de la Galacto-transférase dans le sang des mongoliens, par le test de consommation de l'UPDG, donne une valeur double de celle de la normale. Mais, pour ces auteurs, cette augmentation est due uniquement à des perturbations de l'activité enzymatique dans les globules blancs : en effet, dans une suspension de globules rouges, débarrassée des globules blancs, on trouve une valeur de l'activité de la Galacto-transférase à peu près identique chez les mongoliens et chez les sujets normaux.

Ils n'entendent pas prouver que le locus de la Galactosémie se trouve sur le chromosome 21, mais simplement que la différence d'activité entre les globules rouges et les globules blancs est due à un trouble de l'activité enzymatique des globules blancs.

- MELLMANN et Coll. (98) ont constaté que le taux de divers enzymes (Glucose-6-Phosphate-Déhydrogenase - Galactotransférase - Phosphatase acide) est plus élevé dans les leucocytes des mongoliens que dans ceux des sujets normaux (1).

Ils parviennent aux mêmes conclusions que HSIA et Coll. et estiment que l'élévation des taux enzymatiques est due à des perturbations cellulaires. Quand on sait que le gène de la G-6-P.D. se trouve sur le chromosome X, il paraît difficile de se ranger à l'avis de BUTLER et Coll.

Le problème génétique de la Galactosémie ne semble donc pas encore entièrement résolu.

---

(1) - Signalons que DONNEL et Coll. ont fait les mêmes constatations pour la galactokinase (32).

H.- T R A I T E M E N T

L'exclusion totale du galactose du régime est indispensable. La simple diminution d'apport de galactose, malgré l'amélioration trompeuse des signes, n'empêche pas l'abolition des lésions et aboutit à des séquelles irreversibles.

Le régime alimentaire doit comporter :

- des laits d'origine végétale à base de tournesol et de soja ;
- des hydrolysats de protéines, de farine, d'oeufs, d'huile végétale et de sucre ;

On complètera ce régime par du Calcium et des vitamines.

Le tableau 6 donne la liste des aliments autorisés et interdits.

Par ailleurs, l'introduction rapide dans le régime, dès le deuxième ou troisième mois, de légumes et de viande, sera indispensable.

Il faudra s'assurer, en outre, que l'enrobage des préparations médicamenteuses, qui pourraient être données à l'enfant, ne contient pas de lactose.

En dehors du régime, il sera parfois nécessaire de recourir aux transfusions de sang ou de plasma.

Il est difficile de préciser la durée du traitement ; chez le sujet plus grand, une surveillance stricte sera maintenue : la meilleure épreuve de contrôle, selon HOLZEL, est la recherche d'acides aminés dans les urines. (63)

	Végélose) Farine 5 céréales) Farine Sinlac) Farine Nidine) NESTLE	VEGELACT A
GRAISSES	Huile Margarine (Astra) Saindoux	Beurre - Crême "Planta"
PRODUITS SUCRES	Tous les produits sucrés excepté ceux qui contiennent du lait	Bonbons - Caramels - Esquimaux Chocolat instantané - au lait - Crême patissière - entremets instantanés - Café en boite - Chewing-gum
CONDIMENTS & DIVERS	Tous	Mayonnaise du commerce Bechamel - Potage contenant du lait - Médicaments préparés au lactose - Comprimés - Antibiotiques
BOISSONS	Toutes	Boissons faites avec du lait

CONSULTER ATTENTIVEMENT LES ETIQUETTES D'EMBALLAGE DES ALIMENTS - REJETER LES ALIMENTS CONTENANT DU LAIT - DU LACTOSE - DE LA CASEINE - DE LA LACTOALBUMINE - DES POUDRES DE LAIT ET LES FROMAGES

T A B L E A U N° 6 - REGIME SANS LACTOSE - SANS GALACTOSE

(1) - La farine de soja est un des composants du Vegelact B; bien qu'elle renferme du stachyose formé de deux molécules de galactose, rappelons que ce disaccharide ne peut pas être hydrolysé dans le tube digestif de l'homme.

A L I M E N T S	AUTORISES	INTERDITS
PRODUITS LAITIERS	- Lait synthétique sans lactose - Nutramigen MEAD JOHNSON)	Tous les produits laitiers Lait de femme et d'animaux Laits industriels

TADA et Coll. (133) ont traité la galactosémie par l'acide orotique (1g/j), sans supprimer le galactose de l'alimentation. Dans deux cas, ils ont vu les signes cliniques diminuer et les tests de Galactosémie provoquée nettement améliorés. L'acide orotique permettrait une meilleure utilisation de l'Uridyl-galacto-pyro-phosphorylase, qui contrôle la voie accessoire de métabolisme du galactose. SCHWARZ-TIENE (122) a également obtenu un certain succès avec ce traitement.

Cependant ce traitement appliqué en France n'a pas apporté d'amélioration notable dans le développement de la maladie (1).

Les résultats :

On peut s'attendre à voir régresser

- les troubles digestifs qui s'amendent rapidement,
- les signes biologiques qui se normalisent,
- l'hépatomégalie qui disparaît habituellement en quelques mois.

La cataracte, à son tout début, régresse, mais à un stade plus avancé les lésions oculaires sont irréversibles. Si le centre du cristallin n'est pas atteint, une fonction visuelle suffisante peut subsister ; si la cataracte est totale, l'intervention chirurgicale sera nécessaire.

Le développement en poids et en taille est, après quelques mois dans les limites de la normale et, à l'âge adulte, rien ne distingue les Galactosémiques des sujets normaux (31).

Les effets du traitement sur le développement intellectuel ne sont pas encore nettement établis. Il semble que le retard psycho-moteur, s'il existe, ne s'aggrave pas, mais ne régresse jamais, et c'est lui qui fait toute la gravité du pronostic.

HSIA et WALKER (69), se basant sur le fait que le processus de la galactosémie se développe quelquefois in utéro (83), estiment qu'une thérapeutique post-natale peut être insuffisante par faire disparaître ces troubles.

Ils considèrent :

. d'une part, l'âge auquel le traitement a été appliqué : le tableau 7 montre que l'âge a une influence relativement faible sur le Q.I.

. d'autre part, la façon dont le régime a été suivi, avec le qualificatif "excellent" quand le régime comporte l'exclusion totale et prolongée du galactose; "Moyen" quand il existe quelques dérogations au régime; "Faible", quand le régime est suivi de façon très irrégulière ou pendant peu de temps.

On peut voir sur le tableau 8 que la façon dont le régime est suivi a une influence certaine sur le Q.I.

	Q.I.			
	90	70 à 89	40 à 69	Total
Au dessous de 6 mois	12	6	2	20
De 6 mois à I an ...	4	1	1	6
Au dessus de I an ..	3	0	2	5
	19	7	5	31

Tab. 7 - Développement intellectuel en fonction de l'âge d'application du traitement.

Régime :	Q.I.			
	90	70 à 89	40 à 69	Total
Excellent	10	4	1	15
Moyen	9	2	1	11
Faible ou nul	2	1	5	8
Total	20	7	7	34

Tab.8 Développement intellectuel en fonction du régime.

Pour HOLZEL et Coll. (59), les séquelles mentales ne sont pas constantes et sont même évitées totalement si le traitement est appliqué dès les premiers jours de la vie.

Il est très intéressant de signaler que les deux malades de DURAND et SEMACH (39) pour lesquels le diagnostic de Galactosémie a été fait à l'âge de 8 ans et de 14 ans, avaient un niveau intellectuellement normal.

Il convient par ailleurs de signaler ici l'étude effectuée par HOLZEL (59) sur 6 enfants galactosémiques et leurs frères et soeurs en bonne santé, et chez lesquels des électro-encéphalogrammes ont été pratiqués. Tous les examens étaient dans les limites de la normale, sauf pour un seul enfant, âgé de 9 ans ½. Il est particulièrement intéressant de savoir que cet enfant était demeuré sans traitement pendant les trois premières années de sa vie ; une épreuve d'hyper-galactosémie provoquée avait entraîné chez lui une réaction hypoglycémique violente ayant nécessité l'injection de sérum glucosé hypertonique.

Deux E.E.G. pratiqués à plusieurs mois d'intervalle chez cet enfant ont montré deux tracés nettement anormaux, avec "des paroxysmes relativement fréquents, signalés parfois par des inversions de phase, en foyer dans les aires temporo-périétales droite et gauche. Ces foyers faisaient penser à des foyers épileptiques corticaux multiples".

En réalité, les résultats de la thérapeutique sont très différents. Cela tient au fait que :

a. - il existe des formes de gravité variable :

. Formes graves qui, non traitées, évoluent vers la mort ; qui, même traitées, peuvent avoir une évolution fatale ou des séquelles irréversibles (cataracte, déficit intellectuel).

. Formes atténuées où les troubles sont mineurs et où l'on peut noter une amélioration quand le régime n'est plus exclusivement lacté ; parfois le diagnostic n'a pas été établi à la naissance et ce n'est qu'en présence d'une hépatomégalie, d'une cataracte ou de troubles cérébraux, qu'il est évoqué.

b. - le traitement n'a pas toujours été appliqué tôt et bien suivi

Le Traitement préventif devrait être envisagé systématiquement chez une femme enceinte qui a déjà eu un enfant galactosémique.

Il ne suffit pas de doser la Galacto-transférase dans le sang du cordon ombilical à la naissance et de mettre en route un régime excluant le Galactose.

Chez certains malades, en effet, les signes cliniques de la maladie (cataracte en particulier) sont présents dès la naissance. Cela laisse supposer que la maladie a évolué in utero.

SPATZ et Coll. , poursuivant les mêmes études que SEGAL et Coll., (131), sur des rates gravides soumises à un régime riche en galactose, ont pu prouver que :

- les foetus et les nouveau-nés avaient des poids inférieurs à ceux des témoins normaux.
- le poids moyen du foie d'un nouveau-né galactosémique était plus élevé que chez un nouveau-né normal.
- il existait une cataracte chez la grande majorité des rats galactosémiques, mais les cataractes les plus sévères se trouvaient chez les nouveau-nés dont les mères avaient été nourries avec du galactose.
- enfin, on mettait en évidence, chez les nouveau-nés, des lésions hépatiques et rénales.

Il faut donc insister sur la nécessité absolue du traitement préventif pendant la grossesse : en clinique, certaines mères hétérozygotes ont une élévation constamment anormale du taux de galactose sanguin après ingestion de lait; d'autres, qui semblent normales lors des épreuves d'hypergalactosémie provoquée, peuvent devenir transitoirement galactosémiques après ingestion d'alcool.

On peut donc se demander s'il n'est pas nécessaire de prescrire le lait et les boissons alcoolisées dès le début d'une nouvelle grossesse chez une femme ayant déjà eu un enfant galactosémique ou même chez qui une étude enzymatique des globules rouges aurait éventuellement révélé un hétérozygotisme.

Cette attitude paraît logique ; on est en droit de la recommander, même si, en l'absence de tout apport de galactose alimentaire, il est possible d'observer parfois comme dans un cas de SCHWARZ et Coll. (120) une galactosémie élevée dans le sang du cordon d'un nouveau-né dont la mère, hétérozygote, avait apparemment suivi un régime exempt de galactose, au cours de sa grossesse.

Il va sans dire que, si l'on adopte une telle attitude, il ne faudra jamais oublier de faire pratiquer le plus rapidement possible chez le nourrisson, né dans ces conditions, et qui est seulement suspect, des dosages enzymatiques précis de la galactotransférase dans les globules rouges (18), pour ne pas priver indûment de galactose un enfant né de parents hétérozygotes mais qui peut être, bien entendu, parfaitement normal.

CONCLUSIONS

Le galactose participe dans l'organisme, et particulièrement dans l'organisme du nouveau-né, à trois types de réactions :

a. - la synthèse des galactoprotéines (cérébrosides en particulier),

b. - l'épuration des produits toxiques, par glycuro-conjugaison,

c. - l'apport énergétique général.

En l'absence d'apport alimentaire de galactose, la synthèse des galactocérébrosides est encore possible, mais se fait de façon plus lente et moins complète, et il n'est sans doute pas indifférent de recevoir ou non du galactose, (sous forme de lactose) dans l'alimentation, en particulier au cours des premiers mois de la vie.

Chez le sujet normal, le métabolisme du galactose est très actif, et même préférentiel par rapport au glucose, chez le prématuré et chez le nourrisson. Il ne semble pas légitime de parler de galactosémie transitoire physiologique chez le nouveau-né.

Le métabolisme du galactose très intense chez l'enfant demeure encore très actif chez l'adulte.

Chez le sujet normal, ce n'est qu'en cas d'altération hépatique, circulatoire, nutritionnelle, infectieuse, toxique, que l'utilisation du galactose se fait plus mal et donne lieu à des galactosémies prolongées.

Nous avons, sur ce point, repris une étude personnelle sur la mesure des coefficients d'utilisation du galactose, par voie intra-veineuse, chez des enfants d'âges différents, et confirmé l'importance de la tolérance au galactose chez le sujet sain.

Un petit groupe d'individus (1 sur 18.000 nouveau-nés) manque d'un enzyme spécifique nécessaire au métabolisme du galactose (la galacto-transférase) ; ce déficit provoque une accumulation intra-cellulaire généralisée de galacto-I-phosphate.

La déficience enzymatique est à l'origine de la galactosémie congénitale, affection particulièrement redoutable tant sous l'angle vital que sous l'angle cérébral. La physiopathologie de cette affection est encore discutée : nous avons été amené à émettre une conception nouvelle de la conséquence du déficit en galactotransférase, qui semble mieux rendre compte des faits que la théorie, habituellement admise, d'un blocage au niveau de la phospho-glycomutase. Cette conception explique la diminution des échanges énergétiques cellulaires par un manque de disponibilité du phosphore, bloqué sous forme de galactose-I-phosphate.

A l'occasion d'une observation personnelle de galactosémie congénitale, nous avons dressé un tableau de la totalité des cas publiés en France sur ce sujet.

Dans notre cas personnel, le diagnostic a été porté au vingt-quatrième jour de la vie ; dès cette date, notre malade a été soumise à un régime sans galactose, poursuivi encore sans défaillance ; trois ans après le début du traitement, cet enfant se développe de façon parfaite, avec un quotient intellectuel normal.

Un dépistage systématique dès la naissance et un traitement diététique immédiat, par suppression totale et définitive de toute source alimentaire de galactose, peut seul prévenir une évolution spontanément redoutable.

Malheureusement, un certain nombre de ces enfants présentent déjà à la naissance des altérations tissulaires et cérébrales importantes. Or, il est possible aujourd'hui de reconnaître les hétérozygotes, soit parce qu'une femme a déjà eu un enfant galactosémique, soit, ce qui serait idéal, avant la première grossesse, par dosage de la galacto-transférase dans les hématies. Dans ces cas, c'est in utero que le traitement diététique d'un enfant suspect de galactosémie doit commencer, permettant alors d'espérer la venue au monde d'un enfant tout à fait normal.

VU et PERMIS d'IMPRIMER :

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE de PARIS :

G. B R O U E T

Le PRESIDENT de la THESE :

L. B U G N A R D

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS :

J. R O C H E

BIBLIOGRAPHIE

1.- ALAGILLE, D. - Galactosémie congénitale.
Revue du Praticien 15 1911 (1965)

2.- ANDERSON, E.P., KALCKAR, H.M. et ISSELBACHER, K.J. - Defect in uptake of Galactose-1-Phosphate into liver nucleotides in congenital Galactosemia.
Science 125 113 (1957)

3.- ANDERSON, E.P., KALCKAR, H.M., KURAHASHI, K. et ISSELBACHER, K.J.
A specific enzymatic assay for the diagnosis of congenital Galactosaemia.
J. Lab. and Clin. Med. 50 469 (1957)

4.- BELL, L.S., BLAIR, W.C., LINDSAY, S. et WATSON, S.J.
Galactose diabetes (Galactosemia) : clinico-pathologic study of two siblings.
J. Pediat. 36 427 (1950)

5.- BERNHEIM, M., FRANCOIS, R. et RUITTON-UGLIENDO (Mme)- Les mélituries non diabétiques chez l'enfant.
Rapport au XVème Congrès des Pédiatres de Langue Française, Marseille, S.P.I.C., vol.I, 495 (1955)

6.- BERNHEIM, M., JOSSERAND, P., FRANCOIS, R., GILLY, R. et FOURNIER, P. - Galactosémie. Forme sévère néo-natale.
Pédiatrie 14 887 (1959)

7.- BERNIER, J.J. et PAUPE, J. - Le métabolisme des glucides
Concours Médical Paris, 1961 8 129.

8.- BERTOLOTTI E. & VIGNOLO, L. - La Galactosémie expérimentale.
Min. Ped. 13 99 (1961)

9.- BEUTLER, E., BALLUDA, M. et DONNEL, G.N. - A new method for the detection of Galactosaemia and its carrier state.
J. Lab. and Clin. Med. 64 694 (1964)

10.- BEUTLER, E., BALLUDA, M., STURGEON, P. et DAY, R. - A new genetic abnormally resulting in Gal.-1-P.Uridyl-Transferase deficiency.
The Lancet 1 353 (1965)

11.- BRANDT, N.J., FROLAND, A., MIKKELSEN, M., NIELSEN, A. et TOLSTRUP,N. - Galactosemia locus and the Down's Syndrome chromosome.
The Lancet 2 700 (1963)

12.- BRETTHAUER, R.K., ALBAUM, J. et HANSEN, R.G. - Comparison of Galactose tolerance tests and Gal.-1-P.-Uridyl-Transferase activity of red cells in mentally retarded children.
Fed. Proc. 17 195 (1958)

13.- BRETTHAUER, R.K., HANSEN, R.G., DONNEL, G.N. et BERGREN, W.R. A procedure for detecting carriers of Galactosemia.
Proc. Nat. Acad. Sc. 45 328 (1959)

14.- BREWER, G.J. et TARLOV, A.R. - A clinical test for Galactosemia. The Galactose Methemoglobin Test.
Amer. J. Clin. Path. 39 579 (1963)

15.- BURTON, R., SODD, M. et BRADY, R. - The incorporation of Galactose into galactolipides.
J. Biochemical Chemistry 233 1053 (1958)

16.- CALDERA, R., PRINCUET, C., BAGOT, Th. et ROSSIER, A. - Galactosémie du nourrisson, un nouveau cas.
Sem. Hôp. Paris - Annales Pédiat. 35 1442 (1959)

17.- CAREDDU, P. et CABASSA, N. - Modificazioni metaboliche nella galactosemia sperimentale.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim. 33 445 (1957)

18.- CHRISTIAN, J.R.et DIAMOND, E.F. - Galactosemia : study of a family.
Amer. J. Dis. of Child. 1 101 (1961)

19.- CLEMENT, R., COMBES-HAMELLE, A.et SAADA, B. - Diabète galactosique.
Presse Médicale 64 1467 (1956)

20.- COLCHER, H., PATEK, A.J.et KENDALL, F.E. - Galactose disappearance from the blood stream : calculation of a Galactose removal constant and its application as a test for liver function.
J. Clin. Invest. 25 768 (1946)

21.- CORI, C.F. - Rate of absorption of a mixture of glucose and galactose. - P.S.E.B.M. 23 290 (1926.)

22.- CORNBLATH, M., WYBREGT, S.R.et BAENS, G.S. - Carbohydrate tolerance tests in premature infants.
Pediatrics 32 1007 (1963)

23.- COTTE, J.M. et COLLOMBEL, C. - Les mélituries non diabétiques Documentation Scientifique du Cédus, 30, rue de Lubeck, Paris, p.57.

24.- CRANE, R.K. - Intestinal absorption of sugars.
Physiological Reviews, 40 782 (1960)

25.- CUATRECASAS, P., LOCKWOOD, D.H.et CALDWELL, J.R. - Lactose deficiency in the adult.
The Lancet 1 14 (1965)

26.- CULBERTSON, G.W., WILKINS, R.W., INGELFINGER, F.J. et BRADLEY, S.E. - The effect of upright position upon hepatic blood flow in normotensive and hypertensive subjects.
J. Clin. Invest. 30 305 (1951)

27.- DEROT, M. - Diabète et maladies de la Nutrition, p.626, Ed. Flammarion, 1962.

28.- DESCHAMPS, I. et LESTRADET, H. - La glycémie au lit du malade par une méthode enzymatique instantanée.
Presse Médicale 73 2742 (1965)

29.- DONNELL,G.N., BERGREN, W.R., BRETTHAUER, R.K.et HANSEN,R.G. The enzymatic expression of heterozygoty in families of children with galactosemia.
Pediatrics 25 572 (1960)

30.- DONNELL,G.N., BERGREN, W.R.et ROLDAN, M. - Genetic studies in galactosemia. The oral galactose tolerance test and the heterozygous state.
Pediatrics 24 418 (1959)

31.- DONNELL,G.N., COLLODA, M. etKOCH, R. - Growth and development of children with galactosemia -
J. Pediatrics 58 836 (1961)

32.- DONNELL,G.N., NG , W.G., BERGREN, W.R., MELNIK, J. & KOCH,R. Enhancement of erythrocyte galactokinase activity in Langdon-Down Trisomy.
The Lancet 1 553 (1965)

33.- DORMANDY, F.L. et PORTER, R.J. - Familial fructose and galactose intolerance.
The Lancet 1 1189 (1961).

34.- DREYFUS, J.C. - Galactosurie du nourrisson.
Journées Pédiatriques. Hôpital des Enfants Malades, p.75 (1953)

35.- DUBOIS-MANNE, R. - Déficits enzymatiques congénitaux intéressant l'utilisation des glucides.
Annales Nestlé 39 3 (1963)

36.- DUBOIS, R., LOEB, H.et OOM , H.A. - Etude du métabolisme glucidique dans la Galactosémie et la Fructosémie.
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol. 7 509 (1962).

37.- DURAND, P., avec la collaboration de DAHLQUIST, A. , VAN DE KRAMER, J.H., LAMEDICA, G.M., NORDIOS et WEIJERS, H.A. in Disorders to intestinal carbohydrate digestion and absorption p.105 (1963)

38.- DURAND, P. - Etude des formes mineures de Galactosémie.
Mod. Probl. Paed. (Basel) 4 448 (1959)

39.- DURAND, P. et SEMACH, F. - Formes tardives atténuées de galactosémie chez deux frères. Interprétation clinique et classement génétique de la maladie.
Arch.Franç. Pédiatrie 12 958 (1955)

40.- EGAN, T.J., WELLS, W.W., WELLS, H.J. et PITTMAN, T.A.
The metabolism of galactose in galactosemia.
J. Pediatrics 67 710 (1965)

41.- EGGERMONT, E.et HERS, H.G. - Une nouvelle méthode de détection de la galactosémie expérimentale.
Clin. Chim. Acta 7 437 (1962)

42.- EGGERMONT, E.et MALVAUX, P. - Le diagnostic enzymatique précoce de la galactosémie. 11èmes Journées d'Etudes et d'Informations sur le Nouveau-né et le prématuré. Ecole de Puériculture, Paris, Oct.1960, p.85.

43.- FAUVERT, R., BENHAMOU, J.P., NICOLLO, S.et LOVERDO, A. Considérations générales sur la notion de clearance hépatique.
Rev. Intern. Hépat. 8 429 (1958)

43 bis - FISCHER W. et WEINLAND, H. - Stoffwechsel der Galaktose und ihrer Derivate. Thieme Edit. Stuttgart, 1965.

44.- FLURY, M. et BERGER H. - La galactosémie.
J. Génét. Hum. 4 1 (1955)

45.- FOURNIER, A., PAULI, A. et BAYARD, M. - Diabète galactosique suivi depuis deux ans. Pédiat. 13 98 (1958)

46.- FREZAL, J. REY J.et RAVERDY, E. - La galactosémie.
Sem. Hôp. Paris 115 799 (1964)

47.- FRIEDRICH, E., ADAM, H.et ROUPERT, C. - Galactosémie. Dépistage précoce d'un cas.
Arch. Franç. Pédiat. 18 827 (1961)

48.- FROESCH, E.R., PRADER, A., WOLF, H.P.et LABHARDT, A. - Die hereditäre Fructoseintoleranz.
Helv. Pediat. Acta 14 99 (1959)

49.- GARROD, A.E. - The Croonian Lectures on inborn errors of metabolism.
The Lancet 2 142 (1908)

50.- GILLOT, F., SCHAEFER, J.C. et DALAUT, J.C. - Premières observations algériennes de galactosémie congénitale.
Arch. Franç. Pédiat. 14 724 (1957)

51.- GIRARDET,P. - Absorption et malabsorption du lactose.
Ed. Huber, Bern, (1965)

52.- GITZELMANN, R. - Deficiency of Erythrocyte Galactokinase in a patient with galactose diabetes.
The Lancet 2 670 (1965)

53.- HAEMMERLI, U.P., KISTLER, H., AMMANN, R., MARTHALER, T., SEMENZA, G., AURICCHIO, S. et PRADER, A.- Acquired Milk intolerance in the adult caused by malabsorption due to a selective deficiency of intestinal lactase activity.
Amer. J. Medicine 38 3 (1965)

54.- HANSEN, R.G., BRETTHAUER, R.K., MAYES, J. et NORDIN, J.H. Estimation of frequency of occurrence of galactosemia in the population.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 115 560 (1964)

55.- HARTMANN, A., GRUNWALDT, E. et JAMES, D.H. - Blood galactose in infants and children.
J. Pediatrics, 43 1 (1953)

56.- HARTMANN, A., Mc COY, E., SWARM, P. et NAKASATO, D. - Further observations on the metabolism of galactose in infants and children.
J. Pediatrics 44 499 (1954)

57.- HAWORTH, J.C. et FORD, J.D. - Variation of the oral galactose tolerance test with age.
J. Pediatrics, 63 276 (1963)

58.- HAWORTH, J.C. et MAC DONALD, M.S. - Reducing sugars in the urine and blood of premature babies.
Arch. Dis. Child. 32 417 (1957)

59.- HOLZEL, A. - Some aspects of galactosemia.
Modern Problem Paediat. 4 388, 462 (1959)

60.- HOLZEL, A. - Galactosemia.
British Med. Bull. 12 213 (1961)

61.- HOLZEL, A. et KOMROWER, G.M. - A study of the genetics of galactosemia.
Arch. Dis. Child. 30 155 (1955)

62.- HOLZEL, A., KOMROWER, G.M. et SCHWARZ, V. - Galactosaemia.
Mod. Probl. Paed. 3 359 (1957)

63.- HOLZEL, A., KOMROWER, G.et WILSON, V.- Amino-aciduria in Galactosemia.
British Med.J. 1 194 (1952)

64.- HSIA, D.Y., HSIA, H.H., GREEN, S., KAY, M. et GELLIS, S.S. Amino-aciduria in Galactosemia.
Ann. J. Dis. Child. 88 458 (1954)

65.- HSIA, D.Y., HUANG, I.et DRISCOLL, - The heterozygous carrier in Galactosemia.
Nature 182 1389 (1958)

66.- HSIA, D.Y., INOUYE, T. et WALKER, F.A. - Galactosemia : clinical, genetic and biochemical study.
J. Med. Ass. Chicago 178 944 (1961)

67.- HSIA, D., INOUYE, T., WONG, P. et SOUTH, A. - Studies on galactose oxydation in Down's Syndrome.
New England J. Med. 270 1085 (1964)

68.- HSIA, D., TANNENBAUM, M., SCHNEIDER, J., HUANG, I. et SIMPSON, K. Further studies on the heterozygous carrier in galactosemia.
J. Lab. Clin. Med. 56 36 (1960)

69.- HSIA, D., WALKER, F.A. - Variability in the clinical manifestations of galactosemia.
J. Pediatrics, 59 872 (1961)

70.- HUDSON, F.P., IRELAND, J.T., OCKENDEN, B.G. et JONES, R.H.W. Diagnosis and treatment of galactosemia.
Brit. Med. J. 1 242 (1954)

71.- ISSELBACHER, K. - Evidence for an accessory pathway of galactose metabolism in mammalian liver.
Science 126 652 (1957)

72.- ISSELBACHER, K.J., ANDERSON, E.A. et KALCKAR, H.M. - The specific enzymatic deficit in galactosemia.
Amer. J. Dis. Child. 92 458 (1958)

73.- ISSELBACHER, K. et Mac CARTY, E.- Effects of the alcohol on the liver : Mechanism of the impaired galactose utilization.
J. Clin. Investigation 33 999 (1960)

74.- JEANCET, J. et LESTRADET, J.- Hyperlactacidémie, cause probable de l'hyperuricémie dans la glycogénose hépatique.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. 6 71 (1961)

75.- JEANLOZ, R.W. et BALAZS, E.A. - in the Amino-sugars - Distribution and biological role.
Academic Press, New York and London, p.397 (1965)

76.- JEUNE, M., CARRON, R., COTTE, J. et DUC, H.
Galactosémie - Survie - Pédiat. 14 67 (1959)

77.- JEUNE, M., CHARRAT, A. et LOAEC, Y. - Un cas de galactosémie du nourrisson.
Pédiatrie 9 813 (1954)

78.- JOSEPH, R., RIBIERRE, M., JOB, J.C., NEZELOF, C., GIRAULT, M. et GALLIBERT, F. - Une observation de galactosémie congénitale : évolution des lésions hépatiques.
Ann. Pédiatrie (Suppl. Sem. Hôp. Paris) 35 2107 (1959)

79.- KALCKAR, H.M. - Biochemical mutations in man and micro-organisms.
Science 125 105 (1957)

80.- KALCKAR, H.M., BRACANGA, B. et MUNCH-PETERSEN, A. - Uridyl transferases and the formation of Uridine di-phospho galactose.
Nature (London) 172 1038 (1953)

81.- KIRKMAN, H.N., BRACANGA, B.- Galactosemia - Symposium on hereditary metabolic diseases.
Metab. Clin. Exper. 9 316 (1960)

82.- KIRKMAN, H.N. et BYNUM, E. - Enzymatic evidence of galactosemia trait in parents and galactosemic children.
Ann. Human Genet. 23 117 (1959)

83.- KOMROWER, G.M. - Galactosemia.
Cerebral Palsy Bulletin 3 117 (1961)

84.- KURAHASHI, K. - Enzyme formation in galactose-negative mutants of Escherichia Coli.
Science 125 114 (1957)

85.- LAMY, M., ROYER, F. et FREZAL, J. - Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.
Masson Ed.(1959) p.29

86.- LELOIR, L.F. - The enzymatic transformation of Uridine diphosphate glucose into a galactose derivative.
Arch. Bioch. 33 186 (1951)

87.- LERMAN, S. - Pathogenic factors in experimental galactosemia cataract.
Arch. Ophtal. 63 128 (1960)

88.- LESTRADET, H. - Le métabolisme énergétique et sa régulation.
La Médecine Infantile 71 219 (1964)

89.- LESTRADET, H. et DESCHAMPS, I. - Les glycogénoses.
Rev. Praticien, 15 1923 (1965)

90.- LESTRADET, H., JOLY, B. et DONGRADI, M.R. - Les galactosémies.
Rapport au Congrès Européen sur les Maladies Nutritionnelles et dysmétaboliques - Evian, Juin 1966 (sous presse).

91.- LESTRADET, H. et MARTIN, C. - Galactosémie congénitale.
Rev. Praticien, 9 1895 (19[illegible])

92.- LEVESQUE, B. - Galactosémie.
Journées Pédiatr. Hôpital des Enfants Malades, Paris (1957) p.51.

93.- LEVINE, R., GOLDSTEIN, M., HUDDLESTON, B. et KLEIN, S. - Action of insulin on the permeability of cells to free hexoses, as studied by its effect on the distribution of galactose.
Amer. J. Physiology, 163 70 (1950)

94.- LINDEMAN, R.D., GINN, H.E., KALBFLEISCH, J.M. et SMITH, W.O. Effect of galactose on urinary electrolyte excretion in man.
P.S.E.B.M. 115 264 (1964)

95.- LONDON, M., MARYMONT, J.H. et FULD, J. - A micro-diffusion test for congenital galactosemia.
Pediatrics 33 421 (1964)

96.- MARIE, J., ROYER, P., LESTRADET, H., ELIACHAR, E. et RAPPAPORT, R. - Galactosémie : modalités évolutives et explorations biochimiques dans deux observations.
Ann. Médiatrie (Supp. Sem. des Hôpitaux) 34 1499 (1958)

97.- MARIS, L. et WALCKE, J. - La galactosémie. Aperçu général et relation d'un cas personnel.
Arch. Franç. Pédiat. 10 36 (1953)

98.- MELLMAN, W.J., OSKI, F.A., TEDESCO, T.A., NACIERO-COELHO, A. et HARRIS, H. - Leucocyte enzymes in Down's Syndrome.
The Lancet 2 674 (1964)

99.- MILHAUD, G., ALAGILLE, D. et GENTIL, C. - Technique de mise en évidence des erreurs congénitales du métabolisme chez l'homme.
C.R. Acad. Sciences (Paris) 257 541 (1963)

100.- MITCHELL, H.S. et DODGE, W.M. - Cataracts in rats fed on high lactose rations.
J. Nutrition 9 37 (1935)

101.- MONNET, P., GAUTHIER, J., GAY, Y., COTTE, J. et SCHERRER, M. Forme latente de galactosémie chez un nourrisson avec défaut d'acidification urinaire.
Pédiatrie 15 35 (1960)

102.- MONNET, P., LARBRE, F., COTTE, J. et TISSOT, A.- Galactosémie. Décès malgré la suppression du galactose de l'alimentation.
Pédiatrie 14 63 (1959)

103.- MOUTEDOUS, P. - La galactosémie du nourrisson. A propos d'un nouveau cas familial.
Toulouse Médical 63 581 (1962)

104.- MULLIGAN, P.B. et SCHWARTZ, R. - Hepatic carbohydrate metabolism in the genesis of neonatal hypoglycemia. Effects of the administration of opinophrine, glucagon and galactose.
Pediatrics 30 125 (1962)

105.- NG, W.G., DONNELL, G.N. et BERGREN, W.R. - Galactokinase activity in human erythrocytes from individues at different ages.
J. Lab. Clin. Med. 66 115 (1965)

106.- NORDMANN, J. et MENDEL, P. - Un aspect biochimique du cristallin de rat au cours d'un régime riche en galactose et dans le diabète alloxanique.
C.R. Acad. Sc.(Paris) 236 426 (1953)

107.- NORDIN, J.H., BRETTHAUER, R.K. et HANSEN, R.G. - Development and application of a simplified colorimetric method for detecting carriers of galactosemia.
Clin. Chimica Acta 6 578 (1961)

108.- D'OELNITZ, M., ROVINSKI, J. et MELIS, R. - Anasarque d'évolution fatale chez un nouveau-né.
Pédiatrie, 16 85 (1961)

109.- PLATT, B.S. - Human nutrition and the sophistication of foods and feeding habits.
Brit. Med. J. 1 179 (1955)

110.- POLONOVSKI, C. et COLIN, J. - in Explorations biologiques en Pédiatrie.
Expansion Scientifique Française, Paris (1963)

111.- PRANKARD, J.A.J. - Geigy Colloquium über Kohlenhydratstoff-Wechsel.
Berne 2, 7 Juin 1958.

112.- ROBINSON, A. - The essay of galactokinase and the gal.1-P-Uridyl transferase activity in Human erythrocytes.
J. Exper. Med. 118 359 (1963)

113.- RODIER, P. - Un cas de galactosémie chez un nourrisson de deux mois.
Arch. Franç. Pédiatrie, 14 100 (1957)

114.- ROGET, J., BEAUDOING, A. et GILBERT, Y.- Deux cas de galactosémie. Evolution favorable.
Pédiatrie 16 627 (1961)

115.- ROYER, P., LESTRADET, H., HABIB, R., LARDINOIS, R. et DESBUQUOIS, B. - L'intolérance héréditaire au fructose.
Soc. Med. Hôp. Paris, 115 805 (1964)

116.- SCHWARTZ, R., GAMSU, H., MULLIGAN, P.B., REISNER, S.H., WYBREGT, S.H. et CORNBLATH, M. - Transient intolerance to exogenous fructose in the newborn.
J. Clin. Investig. 43 333 (1964)

117.- SCHWARZ, V. - Metabolism disturbances in galactosemia.
Mod. Problem. Paediat. 4 402 (1959)

118.- SCHWARZ, V. - The value of gal.- phosphate determination in the treatment of galactosemia.
Arch. Dis. Childhood. 35 428 (1960).

119.- SCHWARZ, V., GOLDBERG, L., KOMROWER, G. et HOLZEL, A.- Some disturbances of erythrocytes metabolism in galactosemia.
The bioch. J. 62 34 (1956)

120.- SCHWARZ, V., HOLZEL, A. et KOMROWER, G.M. - Laboratory diagnosis of congenital galactosemia at birth.
The Lancet 1 24 (1958)

121.- SCHWARZ, V., WELLS, A.R., HOLZEL, A. et KOMROWER, G.M.
A study of the genetics of galactosemia.
Ann. Human Genet. 25 179 (1961)

122.- SCHWARZ-TIENE, E. - Recherches sur le métabolisme des composés phosphorés à haut niveau énergétique dans la galactosémie expérimentale.
Ann. Paediat. (Suppl. Bibl. Paed. N°70) p.426 (1959)

123.- SEGAL, S. et BERNSTEIN, H. - Observation on cataract formation in the newborn offspring of rats fed a high galactose diet.
J. Pédiat. 62 363 (1963)

124.- SEGAL, S. et BLAIR, A.- S e observations on the metabolism of D Galactose in normal man.
J. Clin. Investig. 40 206 (1961)

125.- SEGAL, S., BLAIR, A. et ROTH, H. - The metabolism of galactose by patients with congenital galactosemia.
Amer. J. Med. 38 62 (1965)

126.- SEGAL, S., BLAIR, A. et TOPPER, Y.J. - Oxydation of carbon 14 labelled galactose by subjects with congenital galactosemia.
Science 136 150 (1962)

127.- SEGAL, S., ROTH, H. et BERTOLI, D.- Galactose metabolism by rat liver tissue; influence of age.
Science 142 1311 (1963)

128.- SHERMAN, J.R. et ADLER, J. - Galactokinase in Escherichia Coli.
J. Biol. Chem. 238 873 (1963)

129.- SIDBURY, J.B. - Inhibition of phosphoglycomutase with gal.-phosphate.
Abstract of papers 132nd Meeting of Amer. Chem. 27 c. (1957)

130.- SMETANA, H. et OLEN, E. - Hereditary galactose disease.
Amer.J.Clin. Lab. 38 3 (1962)

131.- SPATZ, M. et SEGAL, S. - Transplacental galactose toxicity in rats.
J. Pediatrics 67 438 (1965)

132.- STENTAM, T. - Galactosemia. Thèse Méd. Lund (SUEDE) 1946.

133.- TADA, K., ZEN-ICHIRO KUDO, TADASHI-OHNO, JINZO-AKABANE, RYO-CHIBA - Congenital galactosemia and orotic acid therapy with promising results : preliminary reports.
The Tohoku J. Exper. Med. 77 340 (1962)

134.- TOWNSEND, E.H., MASON, H.H., STRONG, P.S. - Galactosemia and its relation to Laennec's cirrhosis.
Pediatrics 7 760 (1951)

135.- TRUCCO, R.E., CAPUTTO, R., LELOIR, L.F. et MITTELMANN, N. Galactokinase.
Arch. Biochh. 18 137 (1948)

136.- TYGSTRUP, M. et WINKLER, K. - Galactose blood clearance as a measure of hepatic blood flow.
Clin. Science 17 1 (1958)

137.- UZAN, M. et UZAN, L. - Notes sur les mélituries de l'enfance.
C.R. des IIèmes Journées N.A. de Pédiatrie, Tunis, 1954, 289.

138.- VAN GEFFEL, R., DEVRIENDT, A., DUSTIN, J.P., VIS, H. et LOEB, H. - La maladie du galactose. Considérations génétiques. Etude de l'amino-acidémie et de l'amino-acidurie.
Arch. Franç. Pédiatrie 16 158 (1959)

139.- VINK, C.L.J. - The half-life concept in the determination of the functionnal capacity of the liver.
Clin. Chim. Acta 4 583 (1959)

140.- VINK, C.L.J. - Liver function and age.
Clin. Chim. Acta 4 674 (1959)

141.- VINK, C.L.J. - The half-life of galactose and Bromsulfalein in pathological conditions.
Clin. Chim. Acta 4 883 (1959)

142.- VON REUSS, A. - Zuckerausscheidung im Säuglingsalter. Wien. Med. Wschr. 58 799 (1908)

143.- WALDSTEIN, S.S., GREENBURG, L.A., BIGGS, A.D. et CORN, L. Demonstration of hepatic maximum removal capacity for galactose in humans. J. Labor. Clin. and Med. 55 462 (1960)

144.- WALKER, F.A., HSIA, D.Y., SLATIS, H.M. et STEINBERG, A.G. Galactosemia : a study of 37 kindreds in North America. Ann. Human Genet. 25 287 (1962)

145.- WEINBERG, A.N. - Detection of congenital galactosemia and the carrier state using galactose C 14 in blood cells. Metab. Clin. et Exper. 10 728 (1961)

146.- WEINBERG, A.N., HERRING, B., JOHNSON, P. et FIELD, J.B. Galactose metabolism by leukocytes. Clin. Research 8 27 (1960).

147.- WEINBERG, A.N. et SEGAL, S. - Effect of galactose-1-phosphate on glucose oxidation by normal and galactosemic leukocytes. Science 132 1015 (1960)

148.- WILGOWICZ, P. - Etude du métabolisme glucidique au cours de la galactosémie congénitale. A propos de quatre observations. Thèse Méd. Paris 1964, N° 750.